

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

Pr **CRESEMBA™**

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

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

Oral, Intraveineux  
Agent antifongique

J02AC05

**AVIR Pharma Inc.**  
660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4

[www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com)

Date d'approbation initiale :  
19 décembre 2018 rév. 1

Date de révision:  
Non applicable

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

Numéro de contrôle de la présentation : 208919

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

### TABLE DE MATIÈRES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants (< 18 ans).....   | 4         |
| 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans) .....  | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....  | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques .....   | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....   | 6         |
| 4.3 Administration .....  | 6         |
| 4.4 Reconstitution .....  | 7         |
| 4.5 Dose oubliée .....  | 8         |
| <b>5 SURDOSAGE</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET<br/>CONDITIONNEMENT</b> .....                         | <b>9</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....  | <b>9</b>  |
| 7.1 Populations particulières .....   | 11        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....  | 11        |
| 7.1.2 Allaitement.....  | 12        |
| 7.1.3 Enfants (< 18 ans) .....  | 12        |
| 7.1.4 Personnes âgées.....  | 12        |
| 7.1.5 Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.....  | 12        |
| 7.1.6 Patients atteints d'insuffisance rénale .....   | 12        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....  | <b>13</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....  | 13        |
| 8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....  | 13        |
| 8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques.....                  | 15        |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres<br>données quantitatives ..... | 16        |
| 8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....  | 16        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....   | <b>16</b> |
| 9.1 Interactions médicamenteuses graves .....   | 16        |
| 9.2 Aperçu  | 17        |
| 9.3 Interactions médicament-médicament.....   | 17        |
| 9.4 Interactions médicament-aliment.....  | 25        |
| 9.5 Interactions médicament-plante médicinale.....  | 26        |
| 9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....   | 26        |
| 9.7 Interactions médicament-style de vie .....  | 26        |
| <b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....   | <b>26</b> |
| 10.1 Mode d'action.....   | 26        |

|  |           |
|--|-----------|
| 10.2 Pharmacodynamique .....   | 26        |
| 10.3 Pharmacocinétique .....   | 27        |
| <b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>   | <b>29</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>  | <b>31</b> |
| <b>12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>13 ESSAIS CLINIQUES.....</b>  | <b>32</b> |
| 13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....                              | 32        |
| 13.2 Résultats de l'étude.....   | 34        |
| <b>14 MICROBIOLOGIE.....</b>   | <b>35</b> |
| <b>15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>   | <b>36</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT (Capsule).....</b>                             | <b>38</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT (Poudre pour solution, intraveineuse).....</b> | <b>44</b> |

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

CRESEMBA (isavuconazole, sous forme de sulfate d'isavuconazonium) est un antifongique azolé indiqué pour une utilisation chez l'adulte dans le traitement de :

- l'aspergillose invasive;
- la mucormycose invasive.

#### **1.1 Enfants (< 18 ans)**

La sécurité et l'efficacité de CRESEMBA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Puisque qu'aucune donnée n'est disponible, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'expérience clinique est limitée dans cette tranche d'âge. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

CRESEMBA est contre-indiqué :

- Chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient dans la formulation, incluant tout ingrédient non-médicinal, ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT.
- 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.
- En co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampine, la rifabutine, la carbamazépine, le millepertuis, une dose élevée de ritonavir (> 400 mg toutes les 12 heures) ou des barbituriques à longue durée d'action, car les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent diminuer significativement la concentration plasmatique d'isavuconazole. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.
- En co-administration avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5, tels que l'efavirenz et l'étravirine. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.
- Chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court. Voir 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.

CRESEMA 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

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

- Capsules : 100 mg d'isavuconazole, équivalent à 186,3 mg de sulfate d'isavuconazonium.
- Poudre pour solution (pour infusion intraveineuse) : 200 mg d'isavuconazole, équivalent à 372,6 mg de sulfate d'isavuconazonium.
  - Des précautions sont à prendre avant la manipulation ou l'administration de CRESEMBA (isavuconazole pour injection). Voir la section Reconstitution 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE. 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET 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 Posologie recommandée et modification posologique

Tableau 1 : Posologie pour CRESEMBA

|  | Dose de charge  | Dose d'entretien  |
|--|---|---|
| <b>Capsules</b><br>(100 mg <sup>a</sup> d'isavuconazole par capsule)                 | 2 capsules (200 mg <sup>b</sup> ) par voie orale toutes les 8 heures pour 6 doses (48 heures)                           | 2 capsules (200 mg <sup>b</sup> ) par voie orale une fois par jour                            |
| <b>Isavuconazole pour injection</b> (200 mg <sup>b</sup> d'isavuconazole par flacon) | 1 flacon reconstitué et dilué (200 mg <sup>b</sup> ) par voie intraveineuse toutes les 8 heures for 6 doses (48 heures) | 1 flacon reconstitué et dilué (200 mg <sup>b</sup> ) par voie intraveineuse une fois par jour |

<sup>a</sup> 100 mg d'isavuconazole est équivalent à 186.3 mg de sulfate d'isavuconazonium

<sup>b</sup> 200 mg d'isavuconazole est équivalent à 372.6 mg de sulfate d'isavuconazonium

- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh de classe A et de classe B). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

## 4.3 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 pendant au minimum 1 heure afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion. La perfusion doit être réalisée à l'aide d'un ensemble de perfusion avec un filtre en ligne doté d'une membrane microporeuse en polyéthersulfone (PES) dont le diamètre des pores varie entre 0,2 µm et 1,2 µm. CRESEMBA (isavuconazole pour injection) ne doit être administré que par perfusion intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution, la dilution et la filtration, voir la section Reconstitution.
- 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.

#### 4.4 Reconstitution

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 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 devant être ajouté au flacon | Volume approximatif disponible | Concentration nominale   |
|------------------|--|--------------------------------|--------------------------|
| 10 mL            | 5 mL d'eau                                     | 5 mL                           | 40 mg/mL d'isavuconazole |

Une fois reconstitué, l'intégralité du contenu du concentré reconstitué doit être extrait du flacon et ajoutée dans une poche pour perfusion contenant au moins 250 mL de solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou de solution de dextrose pour injection à 5 %. 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**

| Taille de poche pour perfusion | Volume de diluant devant ajouté à la solution reconstituée   | Volume approximatif disponible | Concentration nominale    |
|--------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|
| ≥ 250 mL                       | 250 mL de solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %<br>ou<br>250 mL de solution de dextrose pour injection à 5 % | 255 mL                         | 0,8 mg/mL d'isavuconazole |

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.

La solution pour perfusion doit être administrée au moyen d'un ensemble de perfusion muni d'un filtre en ligne (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm) en polyéthersulfone.

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).

CRESEMBA (isavuconazole pour injection) doit être administrer seulement avec les diluants suivants :

- solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 %
- solution pour injection de dextrose à 5 %

#### **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 suprathérapeutiques 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 incluait : 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 CONDITIONNEMENT

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

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

### Capsules

Les capsules CRESEMBA 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 voir l'encadré « MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### 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 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 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 ESSAIS CLINIQUES et MICROBIOLOGIE.

### **Appareil cardiovasculaire**

CRESEMBA est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents du syndrome du QT court familial. Voir 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 MODE D'ACTION ET 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).

### **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 CONTRE-INDICATIONS). Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES et 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.

### **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.

### **Fonction 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'hémopathie 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 REACTIONS INDÉSIRABLES.

### **Réactions d'hypersensibilité**

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. Des réactions d'hypersensibilité à CRESEMBA peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une hypotension, une insuffisance respiratoire, une dyspnée, un exanthème médicamenteux, un prurit et une éruption cutanée. 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.

### **Santé sexuelle**

#### ***Reproduction***

Non applicable.

#### ***Fonction sexuelle***

Aucune donnée n'est disponible.

#### ***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.

### **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.

## **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.

CRESEMA 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 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 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

### **7.1.3 Enfants (< 18 ans)**

Aucune donnée n'est disponible pour établir la sécurité et l'efficacité de CRESEMBA chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées**

L'expérience clinique est limitée chez les personnes âgées. Voir INDICATIONS, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

### **7.1.5 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS INDÉSIRABLES, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### **7.1.6 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. L'isavuconazole n'est pas aisément dialysable. Voir 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 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 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 identifiés lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 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 9.

**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)**

| <b>Classe de systèmes d'organes</b><br>Terme privilégié        | <b>CRESEMBA</b><br>N = 257<br>(%) | <b>Voriconazole</b><br>N = 259<br>(%) |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                             |                                   |                                       |
| 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                                   |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                                   |                                       |
| 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                                   |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                                |                                   |                                       |
| Tests de laboratoire hépatiques élevés <sup>a</sup>            | 17,1                              | 24,3                                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>              |                                   |                                       |
| Hypokaliémie   | 19,                               | 22,4                                  |
| Diminution de l'appétit  | 8,6                               | 10,8                                  |
| Hypomagnésémie   | 5,4                               | 10,4                                  |
| <b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>    |                                   |                                       |
| Maux de dos  | 10,1                              | 7,3                                   |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                             |                                   |                                       |
| Céphalée   | 16,7                              | 14,7                                  |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                 |                                   |                                       |
| Insomnie   | 10,5                              | 9,7                                   |
| Délire <sup>b</sup>  | 8,6                               | 11,6                                  |
| Anxiété  | 8,2                               | 6,9                                   |
| <b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>                 |                                   |                                       |
| Insuffisance rénale  | 10,1                              | 8,1                                   |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>    |                                   |                                       |
| Dyspnée  | 17,1                              | 13,5                                  |
| Insuffisance respiratoire aiguë                                | 7,4                               | 8,5                                   |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>             |                                   |                                       |
| Éruption cutanée   | 8,6                               | 13,9                                  |
| Prurit   | 8,2                               | 5,8                                   |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                    |                                   |                                       |
| Hypotension  | 8,2                               | 10,8                                  |

<sup>a</sup> 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.

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

### **8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques**

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 ci-dessus, 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-intestinales** : 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** : alopécie, dermatite, dermatite exfoliative, érythème, pétéchies, urticaire

**Troubles vasculaires** : thrombophlébite

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

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. Voir ESSAIS CLINIQUES.

#### **8.5 Effets indésirables identifiés 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 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

### **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 6 pour plus d'informations concernant les interactions médicament-médicament avec ces médicaments.



## 9.2 Aperçu

L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. Voir MODE D'ACTION ET 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-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 6 : 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 CONTRE-INDICATIONS et 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 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 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 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 coadministration 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 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Isavuconazole<br><br>Médicament co-administré par classe thérapeutique        | Source de preuve | Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C <sub>max</sub> (mode d'action)   | Recommandation concernant la co-administration  |
|---|------------------|--|---|
| <b>Anticonvulsivants</b>  |                  |  |   |
| 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.                 |
| <b>Antibactériens</b>   |                  |  |   |
| Rifampine (puissant inducteur du CYP3A4/5)                                    | EC               | Isavuconazole : ASC <sub>tau</sub> : ↓ 90%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 75%<br>(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.     |
| <b>Antifongiques</b>  |                  |  |   |
| Kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)                                | EC               | Isavuconazole : ASC <sub>tau</sub> : ↑ 422%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 9%<br>(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.    |
| <b>Médicaments à base de plantes</b>  |                  |  |   |
| 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.   |

| Isavuconazole<br>Médicament co-administré par classe thérapeutique            | Source de preuve | Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C <sub>max</sub> (mode d'action)   | Recommandation concernant la co-administration  |
|---|------------------|--|---|
| <b>Immunosuppresseurs</b>   |                  |  |   |
| Cyclosporine, sirolimus, tacrolimus (substrats du CYP3A4/5)                   | EC               | Cyclosporine :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 29%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 6%<br>Sirolimus :<br>ASC <sub>inf</sub> : ↑ 84%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 65%<br>Tacrolimus :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 125%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 42%<br>(inhibition du CYP3A4)                  | L'exposition systémique à ces médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut augmenter lorsqu'ils sont co-administrés avec CRESEMBA.<br>Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>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) :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 35%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11%<br>(Inhibition de l'UGT)  | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>MMF : il est conseillé de surveiller les toxicités associées au métabolite actif MPA.   |
| Prednisone (substrat du CYP3A4)   | EC               | Prednisolone (métabolite actif) :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 8%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 4%<br>(inhibition du CYP3A4)<br>Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer.<br>(Induction du CYP3A4/5)  | La co-administration devrait être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.  |
| <b>Opioides</b>   |                  |  |   |
| 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.<br>(Inhibition du CYP3A4/5).   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>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) :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 35%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 1%<br>40 % de réduction de la demi-vie terminale<br>R-méthadone (isomère opiacé actif).<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 10%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 4%<br>(Induction du CYP2B6) | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>Méthadone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.  |

| Isavuconazole<br>Médicament co-administré par classe thérapeutique   | Source de preuve | Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C <sub>max</sub> (mode d'action)   | Recommandation concernant la co-administration  |
|--|------------------|--|---|
| <b>Anticancéreux</b>   |                  |  |   |
| Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine) (substrats de la P-gp)   | T                | Les concentrations des alcaloïdes de la pervenche sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp)   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Alcaloïdes de la pervenche : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie, le cas échéant.   |
| Cyclophosphamide (substrat du CYP2B6)  | T                | L'isavuconazole est un inducteur de CYP2B6. Cyclophosphamide a un index thérapeutique étroit.<br><br>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.   |
| Méthotrexate (substrat des BCRP, OAT1 et OAT3)   | EC               | Méthotrexate :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 3%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11%<br>7-hydroxymetabolite :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 29%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 15%<br>(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. |
| <b>Antiémétiques</b>   |                  |  |   |
| 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.  |
| <b>Antidiabétiques</b>   |                  |  |   |
| Metformine (substrat des OCT1, OCT2 et MATE1)  | EC               | Metformine :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 52%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23%<br>(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 :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 8%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 14%   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Répaglinide : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.   |

| Isavuconazole<br>Médicament co-administré par classe thérapeutique                     | Source de preuve | Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C <sub>max</sub> (mode d'action)   | Recommandation concernant la co-administration   |
|--|------------------|--|--|
| <b>Anticoagulants</b>  |                  |  |  |
| 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 :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 11%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 12%<br>R-warfarine :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 20%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 7%  | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Warfarine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.  |
| <b>Agents antirétroviraux</b>  |                  |  |  |
| Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)     | EC               | Lopinavir :<br>ASC <sub>tau</sub> : ↓ 27%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23%<br>C <sub>min</sub> , SS: ↓ 16% <sup>a</sup><br>Ritonavir :<br>ASC <sub>tau</sub> : ↓ 31%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 33%<br>(Mecanisme inconnu)<br>Isavuconazole:<br>ASC <sub>tau</sub> : ↑ 96%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 74%<br>(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.<br>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)<br>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<br>Médicament co-administré par classe thérapeutique  | Source de preuve | Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C <sub>max</sub> (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 : <sup>b</sup><br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 36%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 52%<br>(Mécanisme inconnu)<br>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.<br>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).<br>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.<br>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)<br>Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5). | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>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.  |
| Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p. ex., délavirdine et névaripine) (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.<br>INNTI : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.  |

| Isavuconazole<br>Médicament co-administré par classe thérapeutique   | Source de preuve | Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C <sub>max</sub> (mode d'action)   | Recommandation concernant la co-administration   |
|--|------------------|--|--|
| <b>Anti-acides</b>   |                  |  |  |
| Ésoméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)   | EC               | Isavuconazole :<br>ASC <sub>tau</sub> : ↑ 8%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 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 :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 11%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23%   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Oméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.   |
| <b>Agents hypolipidémiants</b>   |                  |  |  |
| Atorvastatine et autres statines (substrats du CYP3A4, par ex., simvastatine, lovastatine, pravastatine, cilastatine, rosuvastatine) (substrats des CYP3A4/5 et/ou BCRP) | EC               | Atorvastatine :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 37%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 3%<br>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.                              |
| 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.   |
| <b>Antiarythmiques</b>   |                  |  |  |
| Digoxine (substrat de la P-gp)   | EC               | Digoxine :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 25%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 33%<br>(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. |
| <b>Contraceptifs oraux</b>   |                  |  |  |
| Éthinyl estradiol et norethindrone (substrats du CYP3A4/5)   | EC               | Ethinyl estradiol :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 8%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14%<br>Norethindrone :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 16%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 6%   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Éthinyl estradiol et norethindrone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.   |



| <b>Isavuconazole</b><br><b>Médicament co-administré par classe thérapeutique</b> | <b>Source de preuve</b> | <b>Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C<sub>max</sub> (mode d'action)</b>                                | <b>Recommandation concernant la co-administration</b>  |
|--|-------------------------|---|--|
| <b>Antitussifs</b>   |                         |   |  |
| Dextrométhorpane (substrat du CYP2D6)  | EC                      | Dextrométhorpane :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 18%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17%<br>Dextrophan (métabolite actif) :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 4%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 2% | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>Dextrométhorpane : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.  |
| <b>Benzodiazépines</b>   |                         |   |  |
| Midazolam (substrat du CYP3A4/5)   | EC                      | Midazolam voie orale :<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 103%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 72%<br>(inhibition du CYP3A4)   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>Midazolam : une surveillance étroite des signes et symptômes cliniques est recommandée et une réduction de la posologie est appliquée si nécessaire. |
| <b>Agent antigoutteux</b>  |                         |   |  |
| Colchicine (substrat de la P-gp)   | T                       | Les concentrations en colchicine sont susceptibles d'augmenter.<br>(Inhibition de la P-gp)  | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>La colchicine présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlée ; réduction de la posologie si nécessaire.                               |
| <b>Produits naturels</b>   |                         |   |  |
| Caféine (substrat du CYP1A2)   | EC                      | Caféine:<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↑ 4%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 1%  | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>Caféine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.   |
| <b>Aides antitabagiques</b>  |                         |   |  |
| Bupropion (substrat du CYP2B6)   | EC                      | Bupropion:<br>ASC <sub>0-∞</sub> : ↓ 42%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 31%<br>(Induction du CYP2B6)   | Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire.<br>Bupropion : augmentation de la posologie si nécessaire.  |

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique, n'a pas été étudié;  
INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; P-gp = glycoprotéine P.

<sup>a</sup> % de diminution des valeurs moyennes de concentration minimale

<sup>b</sup> L'indinavir n'a été étudié qu'après une dose unique de 400 mg d'isavuconazole.

ASC<sub>0-∞</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini;

ASC<sub>tau</sub> = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures à l'état d'équilibre;

C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; C<sub>min,ss</sub> = concentrations minimales à l'état d'équilibre.

## 9.4 Interactions médicament-aliment

CRESEMBA peut être administrer avec ou sans nourriture.

## 9.5 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.

## 9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies. Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

## 9.7 Interactions médicament-style de vie

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.

# 10 MODE D'ACTION ET 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 Pharmacodynamique

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 7 : Paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole à l'état d'équilibre après l'administration orale de CRESEMBA (capsules d'isavuconazole)**

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

Comme le montre le Tableau 8, 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.

**Tableau 8 : Comparaison pharmacocinétique d'une administration orale et d'une administration intraveineuse (Moyenne)**

|               | CRESEMBA<br>(capsules<br>d'isavuconazole)<br>400 mg, voie orale | CRESEMBA<br>(isavuconazole pour<br>injection)<br>400 mg, voie<br>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, 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 7).

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 particulières et états pathologiques

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cresemba n'a pas été étudié chez des patients 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

**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 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 m<sup>2</sup>. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. L'isavuconazole n'est pas facilement dialysable. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

## 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).

### Flacon reconstituée

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.

### 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 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom usuel : sulfate d'isavuconazonium

Nom chimique :

#### USAN:

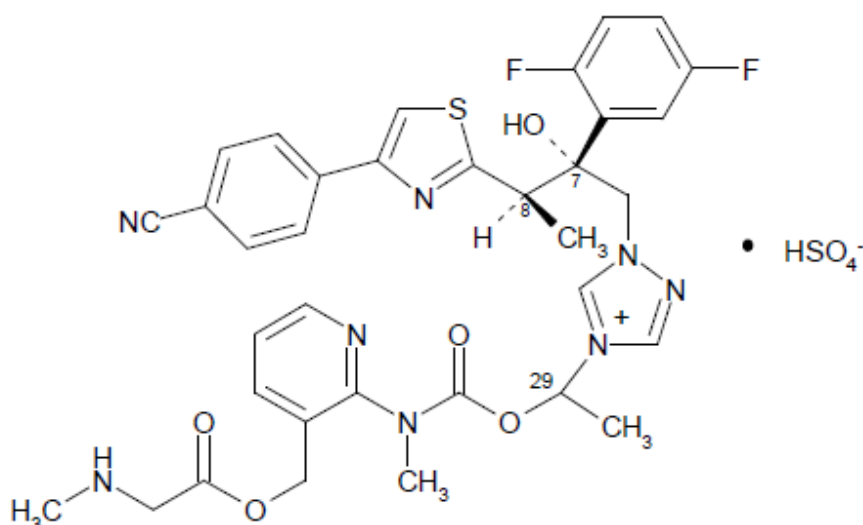
1-((2R,3R)-3-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl)- 4-[(1RS)-1-({methyl[3-({[(methylamino)acetyl]oxy)methyl]pyridin-2-yl}carbamoyl)oxy)ethyl]-1H-1,2,4-triazol-4-ium monosulfate

#### 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 :  $C_{35}H_{35}F_2N_8O_5SO_4$  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.

## 13 ESSAIS CLINIQUES

### 13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

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 9.

**Tableau 9 : Résumé des données démographiques sur les patients**

| No. de l'étude               | Conception de l'essai   | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n)   | Âge moyen (Tranche) | Sexe                 |
|------------------------------|---|--|--|---------------------|----------------------|
| <b>Aspergillose invasive</b> |   |  |  |                     |                      |
| 9766-CL-0104                 | Randomisé, multicentrique, à double insu, de non-infériorité, comparatif, contrôlé par un comparateur actif | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRESEMBA (isavuconazole pour injection) IV, 200mg<sup>a</sup></li> <li>• CRESEMBA (capsule d'isavuconazole) Oral, 200mg<sup>a</sup></li> </ul> Comparateur : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazole IV, 200mg<sup>b</sup></li> <li>• Voriconazole Oral, 200mg<sup>b</sup></li> </ul> Période maximale de traitement : 84 jours | 516 (ITT)<br>231 (myITT)<br><br>95% avec une maladie fongique impliquant les poumons<br><br>Caucasiens (78%) | 51,1<br>(17 – 87)   | M: 59,7%<br>F: 40,3% |
| <b>Mucormycose invasive</b>  |   |  |  |                     |                      |
| 9766-CL-0103                 | Ouvert, multicentrique, non contrôlé  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRESEMBA (isavuconazole pour injection) IV, 200mg<sup>c</sup></li> <li>• CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) Oral, 200mg<sup>c</sup></li> </ul> Période maximale de traitement : 84 jours ou 180 jours  | 37 (mITT Mucorales)<br><br>Caucasiens (68%)  | 48,5<br>(22 - 79)   | M: 81,1%<br>F: 18,9% |

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

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> myITT : Patients avec une aspergillose invasive prouvée ou probable confirmée par sérologie, culture ou histologie.



Les patients dans les essais cliniques 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.

### Aspergillose invasive (Étude 9766-CL-0104)

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 identifiée 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 10.

**Tableau 10 : Facteurs de risque de base des populations ITT et myITT**

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

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

<sup>a</sup> La neutropénie est définie comme moins que 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

### Mucormycose invasive (Étude 9766-CL-0103)

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 avaient une mucormycose prouvée ou probable (myITT-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 11.

**Tableau 11 : Facteurs de risque de base dans la mucormycose**

|   | <b>Primaire<br/>N=21<br/>n (%)</b> | <b>Réfractaire<br/>N=11<br/>n (%)</b> | <b>Intolérant<br/>N=5<br/>n (%)</b> | <b>Total<br/>N=37<br/>n (%)</b> |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Hémopathie maligne</b>   | 11 (52)                            | 7 (64)                                | 4 (80)                              | 22 (60)                         |
| <b>Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique</b> | 4 (19)                             | 4 (36)                                | 5 (100)                             | 13 (35)                         |
| <b>Neutropénie<sup>a</sup></b>  | 4(19)                              | 5 (46)                                | 1 (20)                              | 10 (27)                         |
| <b>Utilisation de corticostéroïdes</b>                                  | 5 (24)                             | 3 (27)                                | 2 (40)                              | 10 (27)                         |
| <b>Utilisation d'immunosuppresseurs de cellules T</b>                   | 7 (33)                             | 6 (55)                                | 5 (100)                             | 18 (49)                         |
| <b>Diabétique</b>   | 4 (19)                             | 0                                     | 0                                   | 4 (11)                          |

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.

<sup>a</sup> La neutropénie est définie comme moins que 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

## 13.2 Résultats de l'étude

### Aspergillose invasive (Étude 9766-CL-0104)

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 12.

**Tableau 12 : Résultats de l'étude 9766-CL-0104 pour l'aspergillose**

| <b>Critères (population)</b>  | <b>CRESEMBA 200 mg</b> | <b>Voriconazole 200 mg</b> | <b>Différence de traitement ajustée (%) (IC 95%)<sup>a</sup></b> |
|---|------------------------|----------------------------|--|
| <b>Critère primaire</b>   |                        |                            |  |
| Mortalité toutes causes confondues, Jour 42 (ITT)   | 18,6% (n=258)          | 20,2% (n=258)              | -1,0 (-8,0; 5,9)   |
| <b>Critères secondaires</b>   |                        |                            |  |
| 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;

<sup>a</sup> 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 (Étude 9766-CL-0103)

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 13.

**Tableau 13 : Résultats de l'étude 9766-CL-0103 pour la mucormycose**

| Critères  | CRESEMBA<br>200 mg          |
|---|-----------------------------|
| <b>Critère primaire</b>   |                             |
| 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)               |
| <b>Critères secondaires</b>   |                             |
| 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 <sup>a</sup> ) |
| - Paramètre de thérapie primaire  | 32 % (n = 19 <sup>a</sup> ) |
| - Paramètre thérapeutique réfractaire ou intolérant                                   | 31 % (n = 16)               |

<sup>a</sup> 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.

## 14 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 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-alpha-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.

## **15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicité 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. 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<sub>50</sub> de 5,82 µM et 6,57 µM respectivement (34 et 38 fois la C<sub>max</sub> 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.

### **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.

### **Carcinogénicité**

Des études de carcinogénicité du sulfate d'isavuconazonium sur deux années ont été initiées, cependant, les données ne sont pas encore disponibles.

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.

### **Toxicologie de reproduction et de 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 <sup>14</sup>C 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.

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **CRESEMBA™**

Capsules d'isavuconazole

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

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à 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.

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

### Pourquoi CRESEMBA est-il utilisé?

CRESEMBA est utilisé chez l'adulte pour traiter :

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

Ce sont des infections à champignons que l'on peut retrouver dans votre sang ou les tissus de votre corps.

### 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 de CRESEMBA?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'isavuconazonium.

Ingrédients non-médicamentaux :

- **CRESEMBA (capsules d'isavuconazole):** *Contenu de la capsule :* acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate de magnésium, silice, talc; *Enveloppe de la capsule :* acétate de potassium, dioxyde de titane, eau, 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 offert sous les formes posologiques qui suivent :**

**Capsules:** Les capsules CRESEMBA ont un corps brun-rougeâtre portant la mention « 100 » en encre noire et une tête blanche marquée « C » en encre noire. Chaque capsule contient 100 mg d'isavuconazole, sous forme de sulfate d'isavuconazonium. Les capsules CRESEMBA sont disponibles en boîtes de 14 capsules. Chaque boîte contient 2 plaquettes en aluminium de 7 capsules chacune.

**Poudre pour solution :** CRESEMBA (isavuconazole pour injection) est présenté dans un flacon de verre à usage unique. Chaque flacon de poudre contient 200 mg 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;**
- vous souffrez d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT court familial »;
- 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, utilisée pour traiter l'épilepsie;
  - des barbituriques à longue durée d'action, utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
  - du millepertuis, médicament à base de plante;
  - éfavirenz, étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CRESEMBA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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;
- si vous souffrez d'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 prendrez 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 : Éruption cutanée, gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge associé à une difficulté à respirer. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique (hypersensibilité).
- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, ne prenez pas ce médicament sauf si recommandé par un professionnel de la santé. Il n'a pas été déterminé si CRESEMBA pourrait affecter ou blesser votre bébé à naître. CRESEMBA 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**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 suite à une greffe, appelés « immunosuppresseur »;
- 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, 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 :**

Vous recevrez cette dose jusqu'à ce que votre médecin vous en avise autrement. La durée du traitement par CRESEMBA peut être supérieure à 6 mois si votre médecin estime que c'est nécessaire. Cela est pour s'assurer que l'infection fongique a véritablement disparu.

### **CRESEMBA (capsules d'isavuconazole)**

Les capsules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Avalez les capsules entières. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les capsules.

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.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

#### **CRESEMBA (capsules d'isavuconazole)**

Dose initiale pour les deux premiers jours (48 heures) : La dose recommandée est de deux capsules trois fois par jour (toutes les 8 heures).

Dose habituelle après les deux premiers jours : La dose recommandée est de deux capsules une fois par jour.

### **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 croyez avoir pris trop de CRESEMBA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

**CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) :** Si vous oubliez de prendre CRESEMBA capsules, prenez les capsules dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée.

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

Comme tous les médicaments, CRESEMBA peut provoquer des effets indésirables. Si des effets secondaires surviennent, la plupart sont susceptibles d'être mineurs et temporaires. Parlez-en à votre médecin ou à votre professionnel de la santé si vous éprouvez une réaction qui est continue, gênante ou que vous pensez sérieuse.

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de la prise de CRESEMBA. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés ci-dessous, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus communs de CRESEMBA incluent :

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

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>   |   |                          |  |
|--|---|--------------------------|--|
| <b>Symptôme ou effet</b>   | <b>Communiquez avec votre professionnel de la santé</b> |                          | <b>Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement</b> |
|  | <b>Uniquement si l'effet est sévère</b>                 | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>COURANT (survenant chez 1 patient sur 100 jusqu'à moins de 1 patient sur 10)</b>  |   |                          |  |
| Faible taux de potassium dans votre sang (constipation, sensation de pauses cardiaques ou des palpitations, fatigue, faiblesse musculaire ou spasmes, picotements ou engourdissement).                                 | ✓   |                          |  |
| <b>PEU COURANT (survenant chez 1 patient sur 1000 jusqu'à moins de 1 patient sur 100)</b>  |   |                          |  |
| Réactions allergiques sévères, avec des symptômes tels des cloques sévères, de la desquamation, des éruptions cutanées, le gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, la difficulté à respirer. |   |                          | ✓  |
| 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.  |   | ✓                        |  |

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

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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 :

**CRESEMBA (capsules d'isavuconazole)** : 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.

Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées. Demandez à votre professionnel de la santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

### Pour en savoir davantage au sujet de CRESEMBA vous pouvez :

- 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 pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant [www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com) ou en téléphonant au 1-800-363-7988.

Le présent dépliant a été rédigé par

**AVIR Pharma Inc.**  
660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4

[www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com)

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

Dernière révision : 19 décembre 2018

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

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **CRESEMBA**™

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

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à 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. Parlez de votre état médical et de votre traitement à 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.

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

### Pourquoi CRESEMBA est-il utilisé?

CRESEMBA est utilisé chez l'adulte pour traiter :

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

Ce sont des infections à champignons que l'on peut retrouver dans votre sang ou les tissus de votre corps.

### 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 de CRESEMBA?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'isavuconazonium.

Ingrédients non-médicamenteux :

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

## **CRESEMBA est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

**Capsules:** Les capsules CRESEMBA ont un corps brun-rougeâtre portant la mention « 100 » en encre noire et une tête blanche marquée « C » en encre noire. Chaque capsule contient 100 mg d'isavuconazole, sous forme de sulfate d'isavuconazonium. Les capsules CRESEMBA sont disponibles en boîtes de 14 capsules. Chaque boîte contient 2 plaquettes en aluminium de 7 capsules chacune.

**Poudre pour solution :** CRESEMBA (isavuconazole pour injection) est présenté dans un flacon de verre à usage unique. Chaque flacon de poudre contient 200 mg 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;**
- vous souffrez d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT court familial »;
- 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, utilisée pour traiter l'épilepsie;
  - des barbituriques à longue durée d'action, utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
  - du millepertuis, médicament à base de plante;
  - éfavirenz, étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CRESEMBA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires 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;
- si vous souffrez d'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 prendrez 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 : Éruption cutanée, gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge associé à une difficulté à respirer. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique (hypersensibilité).
- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, ne prenez pas ce médicament sauf si recommandé par un professionnel de la santé. Il n'a pas été déterminé si CRESEMBA pourrait affecter ou blesser votre bébé à naître. CRESEMBA 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**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 suite à une greffe, appelés « immunosuppresseur »;
- 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, 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 :**

Vous recevrez cette dose jusqu'à ce que votre médecin vous en avise autrement. La durée du traitement par CRESEMBA peut être supérieure à 6 mois si votre médecin estime que c'est nécessaire. Cela est pour s'assurer que l'infection fongique a véritablement disparu.

### **CRESEMBA (isavuconazole pour injection)**

La poudre dans le flacon sera administrée par perfusion (injection lente dans une veine) par votre médecin ou infirmier/infirmière. La poudre est dissoute dans d'eau stérile et, par la suite, diluée avant d'être administrée.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

#### **CRESEMBA (isavuconazole pour injection)**

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

Dose initiale pour les deux premiers jours (48 heures) : La dose recommandée est d'un flacon, reconstitué et dilué, trois fois par jour (toutes les 8 heures).

Dose habituelle après les deux premiers jours : La dose recommandée est d'un flacon, reconstitué et dilué, une fois par jour.

### **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 croyez avoir pris trop de CRESEMBA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

**CRESEMBA (isavuconazole pour injection) :** 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?**

Comme tous les médicaments, CRESEMBA peut provoquer des effets indésirables. Si des effets secondaires surviennent, la plupart sont susceptibles d'être mineurs et temporaires. Parlez-en à votre médecin ou à votre professionnel de la santé si vous éprouvez une réaction qui est continue, gênante ou que vous pensez sérieuse.

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de la prise de CRESEMBA. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés ci-dessous, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus communs de CRESEMBA incluent :

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

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>   |   |                          |  |
|--|---|--------------------------|--|
| <b>Symptôme ou effet</b>   | <b>Communiquez avec votre professionnel de la santé</b> |                          | <b>Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement</b> |
|  | <b>Uniquement si l'effet est sévère</b>                 | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>COURANT (survenant chez 1 patient sur 100 jusqu'à moins de 1 patient sur 10)</b>  |   |                          |  |
| 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 l'engourdissement, des nausées et des maux de tête.         |   | ✓                        |  |
| <b>PEU COURANT (survenant chez 1 patient sur 1000 jusqu'à moins de 1 patient sur 100)</b>  |   |                          |  |
| Réactions allergiques sévères, avec des symptômes tels des cloques sévères, de la desquamation, des éruptions cutanées, le gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, la difficulté à respirer. |   |                          | ✓  |



| Effets secondaires graves et mesure à prendre   |  |                   |   |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet   | Communiquez avec votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|   | Uniquement si l'effet est sévère                 | Dans tous les cas |   |
| 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.   |  | ✓                 |   |

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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 :

**CRESEMBA (isavuconazole pour injection) :** Le professionnel de la santé conservera le produit au réfrigérateur (2 – 8 °C).

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

Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées. Demandez à votre professionnel de la santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

**Pour en savoir davantage au sujet de CRESEMBA vous pouvez :**

- 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 pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant [www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com) ou en téléphonant au 1-800-363-7988.

Le présent dépliant a été rédigé par :

**AVIR Pharma Inc.**

660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4

[www.avirpharma.com](http://www.avirpharma.com)

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

Dernière révision : 19 décembre 2018