

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre de couleur blanche à jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CRESEMBA est indiqué, chez l'adulte dans le traitement de:

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Dose de charge

La dose de charge recommandée correspond à un flacon après reconstitution et dilution (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures (6 administrations au total).

Dose d'entretien

La dose d'entretien recommandée correspond à un flacon après reconstitution et dilution (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) une fois par jour, en commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.

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

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

Passage à l'administration d'isavuconazole par voie orale

CRESEMBA est également disponible sous la forme de gélules contenant 100 mg d'isavuconazole.

Du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98 %, voir rubrique 5.2), le passage de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale est approprié lorsque la situation clinique est indiquée.

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CRESEMBA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse.

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

CRESEMBA doit être reconstitué, puis dilué pour atteindre une concentration correspondant à 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 set de perfusion avec un filtre en ligne doté d'une membrane microporeuse en polyéthersulfone (PES) dont le diamètre des pores varie entre 0,2 µm et 1,2 µm. CRESEMBA ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

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

Réactions liées à la perfusion

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

Réactions cutanées sévères

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

Cardiovasculaire

Raccourcissement de l'intervalle QT

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

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

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

Élévations des taux de transaminases hépatiques ou hépatites

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

Insuffisance hépatique sévère

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Inhibiteurs du CYP3A4/5

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

Inducteurs du CYP3A4/5

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

Substrats du CYP3A4/5, y compris les immunosuppresseurs

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

Substrats du CYP2B6

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

Substrats de la P-gp

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

Limites des données cliniques

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

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

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

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

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

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4/5

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

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

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

Médicaments inducteurs du CYP3A4/5

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

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

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

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

Médicaments métabolisés par le CYP3A4/5

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

Médicaments métabolisés par le CYP2B6

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

Médicaments transportés par la P-gp dans l'intestin

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

Médicaments transportés par la BCRP

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

Médicaments excrétés par voie rénale via des protéines de transport

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

Substrats de l'Uridine diphospho-glucuronosyltransférase (UGT)

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

Tableau des interactions

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

Tableau 1 Interactions

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

| Médicament co-administré par classe thérapeutique | Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action) | Recommandation concernant la co-administration |
|--|--|---|
| | (Induction du CYP3A4/5) | |
| Nafcilline (inducteur modéré du CYP3A4/5) | Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5) | L'administration concomitante de l'isavuconazole et de nafcilline est contre-indiquée. |
| Clarithromycine (puissant inhibiteur du CYP3A4/5) | Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. |
| Antifongiques | | |
| Kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4/5) | Isavuconazole : ASC _{tau} : ↓ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (Inhibition du CYP3A4/5) | L'administration concomitante de l'isavuconazole et de kétoconazole est contre-indiquée. |
| Médicaments à base de plantes | | |
| Millepertuis (puissant inducteur du CYP3A4/5) | Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5). | L'administration concomitante de l'isavuconazole et de millepertuis est contre-indiquée. |
| Immunosuppresseurs | | |
| Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (substrats du CYP3A4/5) | Ciclosporine : ASC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: ASC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Tacrolimus : ASC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (inhibition du CYP3A4) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : surveillance des concentrations plasmatiques et ajustement posologique approprié le cas échéant. |
| Mycophénolate mofétil (MMF) (substrat de l'UGT) | Acide mycophénolique (MPA, métabolite actif): ASC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (Inhibition de l'UGT) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. MMF : il est conseillé de surveiller les toxicités associées au métabolite actif MPA. |
| Prednisone (substrat du CYP3A4) | Prednisolone (métabolite actif) : ASC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % | La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le |

| Médicament co-administré par classe thérapeutique | Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action) | Recommandation concernant la co-administration |
|---|--|--|
| | (inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5) | bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus. |
| Opioides | | |
| Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) (substrat du CYP3A4/5) | Non étudiés. Les concentrations d'opiacés à courte durée d'action sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5). | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant. |
| Méthadone (substrat des CYP3A4/5, 2B6 et 2C9) | S-méthadone (isomère opiacé inactif) ASC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40 % de réduction de la demi-vie terminale R-méthadone (isomère opiacé actif). ASC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (Induction du CYP2B6) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Méthadone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Anticancéreux | | |
| Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine) (substrats de la P-gp) | Non étudiés. Les concentrations des alcaloïdes de la pervenche sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Alcaloïdes de la pervenche : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant. |
| Cyclophosphamide (substrat du CYP2B6) | Non étudiés. Les concentrations de cyclophosphamide sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP2B6) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Cyclophosphamide : surveillance étroite de toute perte d'efficacité et augmentation posologique le cas échéant. |
| Méthotrexate (substrat des BCRP, OAT1 et OAT3) | Méthotrexate : ASC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroxymétabolite : ASC _{inf} : ↑ 29 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Méthotrexate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |

| Médicament co-administré par classe thérapeutique | Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action) | Recommandation concernant la co-administration |
|--|---|--|
| | C _{max} : ↑ 15 % (Mécanisme inconnu) | |
| Autres agents anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone, topotécan) (substrats de la BCRP) | Non étudiés. Les concentrations de daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la BCRP) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone ou topotécan : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et diminution de la posologie le cas échéant. |
| Antémétiques | | |
| Aprépitant (inducteur faible du CYP3A4/5) | Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5) | La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus. |
| Antidiabétiques | | |
| Metformine (substrat des OCT1, OCT2 et MATE1) | Metformine : AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (Inhibition de l'OCT2) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Metformine : une réduction de la posologie peut être nécessaire. |
| Répaglinide (substrat des CYP2C8 et OATP1B1) | Répaglinide : ASC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Répaglinide : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Anticoagulants | | |
| Dabigatran éxétilate (substrat de la P-gp) | Non étudiés. Les concentrations de dabigatran éxétilate sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp). | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Le dabigatran éxétilate présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlé ; une réduction de la posologie devra être envisagée au besoin. |
| Warfarine (substrat du CYP2C9) | S-warfarine AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarine AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Warfarine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Agents antirétroviraux | | |
| Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5) | Lopinavir : AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min, ss} : ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir : | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets |

| Médicament co-administré par classe thérapeutique | Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C _{max} (Mode d'action) | Recommandation concernant la co-administration |
|---|---|--|
| | <p>AUC_{tau} : ↓ 31 % C_{max} : ↓ 33 %</p> <p>(Mécanisme inconnu)</p> <p>Isavuconazole : AUC_{tau} : ↑ 96 % C_{max} : ↑ 74 %</p> <p>(Inhibition du CYP3A4/5)</p> | <p>indésirables médicamenteux peuvent augmenter.</p> <p>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.</p> |
| Ritonavir (à des doses >200 mg toutes les 12 heures) (puissant inducteur du CYP3A4/5) | <p>Non étudiés.</p> <p>Le Ritonavir à doses élevées est susceptible de réduire significativement les concentrations d'isavuconazole.</p> <p>(Induction du CYP3A4/5)</p> | <p>L'administration concomitante de l'isavuconazole et de fortes doses de ritonavir (>200 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée.</p> |
| Efavirenz (inducteur modéré du CYP3A4/5 et substrat du CYP2B6) | <p>Non étudiés.</p> <p>Les concentrations d'efavirenz sont susceptibles de diminuer.</p> <p>(Induction du CYP2B6)</p> <p>Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable.</p> <p>(Induction du CYP3A4/5)</p> | <p>L'administration concomitante de l'isavuconazole et d'efavirenz est contre-indiquée.</p> |
| Étravirine (inducteur modéré du CYP3A4/5) | <p>Non étudiés.</p> <p>Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable.</p> <p>(Induction du CYP3A4/5)</p> | <p>L'administration concomitante de l'isavuconazole et d'étravirine est contre-indiquée.</p> |
| Indinavir (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5) | <p>Indinavir .^{b)} ASC_{inf} : ↓ 36 % C_{max} : ↓ 52 %</p> <p>(Mécanisme inconnu)</p> <p>Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter.</p> <p>(Inhibition du CYP3A4/5)</p> | <p>Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.</p> <p>Indinavir : surveillance étroite de toute perte d'efficacité antivirale et augmentation posologique le cas échéant.</p> |
| Saquinavir (puissant inhibiteur du CYP3A4) | <p>Non étudiés.</p> <p>Les concentrations de saquinavir sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter.</p> <p>(Inhibition du CYP3A4)</p> | <p>Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.</p> <p>Saquinavir : surveillance étroite de tout épisode de toxicité</p> |

| Médicament co-administré par classe thérapeutique | Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action) | Recommandation concernant la co-administration |
|---|---|---|
| | Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5) | médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant |
| Autres inhibiteurs de protéase (p. ex., fosamprénavir) (inhibiteurs puissants ou modérés et substrats du CYP3A4/5) | Non étudiés. Les concentrations d'inhibiteurs de protéase sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Inhibiteurs de protéase : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant. |
| Autre INNTI (p. ex., névirapine) (Inducteurs et substrats des CYP3A4/5 et 2B6) | Non étudiés. Les concentrations en INNRTI sont susceptibles de diminuer (induction du CYP2B6 par l'isavuconazole) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. INNRTI : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant. |
| Anti-acides | | |
| Ésoméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑) | Isavuconazole : ASC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Ésoméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Oméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑) | Oméprazole : ASC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Oméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Agents hypolipémiants | | |
| Atorvastatine et autres statines (substrats du CYP3A4, par ex., simvastatine, lovastatine, rosuvastatine) (substrats des CYP3A4/5 et/ou BCRP) | Atorvastatine : ASC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Les autres statines n'ont pas été étudiées. Les concentrations des statines sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition des CYP3A4/5 ou BCRP) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. D'après les résultats obtenus pour l'atorvastatine, aucun ajustement posologique de la statine n'est nécessaire. Il est conseillé de surveiller les effets indésirables caractéristiques des statines. |
| Pioglitazone | Non étudiés. | La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le |

| Médicament co-administré par classe thérapeutique | Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action) | Recommandation concernant la co-administration |
|--|---|---|
| (inducteur faible du CYP3A4/5) | Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5) | bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus. |
| Antiarythmiques | | |
| Digoxine (substrat de la P-gp) | Digoxine : ASC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (Inhibition de la P-gp) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Digoxine : les concentrations sériques de digoxine devront être contrôlées et utilisées pour ajuster la posologie de digoxine. |
| Contraceptifs oraux | | |
| Éthinyl estradiol et noréthistérone (substrats du CYP3A4/5) | Éthinyl estradiol ASC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noréthistérone ASC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Éthinyl estradiol et noréthistérone: aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Antitussifs | | |
| Dextrométhorphan (substrat du CYP2D6) | Dextrométhorphan : ASC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (métabolite actif) : ASC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Dextrométhorphan : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Benzodiazépines | | |
| Midazolam (substrat du CYP3A4/5) | Midazolam voie orale : ASC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibition du CYP3A4) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Midazolam : une surveillance étroite des signes et symptômes cliniques est recommandée et une réduction de la posologie est appliquée si nécessaire. |
| Agent antigoutteux | | |
| Colchicine (substrat de la P-gp) | Non étudiés. Les concentrations en colchicine sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp) | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. La colchicine présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlée ; une réduction de la posologie est nécessaire. |
| Produits naturels | | |
| Caféine (Substrat du CYP1A2) | Caféine : ASC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 % | Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Caféine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |

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

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

a) % de diminution des valeurs moyennes de concentration minimale

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

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

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 2 récapitule les effets indésirables liés à l'isavuconazole dans le traitement des infections fongiques invasives, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

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

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

Tableau 2 Récapitulatif des effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables médicamenteux |
|--|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Peu fréquent | Neutropénie, thrombocytopénie [^] , pancytopénie, leucopénie [^] , anémie [^] |
| Affections du système immunitaire | |
| Peu fréquent | Hypersensibilité [^] |
| Fréquence indéterminée | Réaction anaphylactique* |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Fréquent | Hypokaliémie, perte de l'appétit |
| Peu fréquent | Hypomagnésémie, hypoglycémie, hypoalbuminémie, malnutrition [^] |
| Affections psychiatriques | |
| Fréquent | Délire ^{^#} |
| Peu fréquent | Dépression, insomnie [^] |
| Affections du système nerveux | |
| Fréquent | Céphalée, somnolence |
| Peu fréquent | Convulsion [^] , syncope, vertiges, paresthésie [^] Encéphalopathie, présyncope, neuropathie périphérique, dysgueusie |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Peu fréquent | Vertiges |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent | Fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie [^] , palpitations, flutter auriculaire, raccourcissement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires ; extrasystoles supraventriculaires |

| | |
|--|--|
| Affections vasculaires | |
| Fréquent | Thrombophlébite [^] |
| Peu fréquent | Collapsus circulatoire, hypotension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Fréquent | Dyspnée [^] , insuffisance respiratoire aiguë [^] |
| Peu fréquent | Bronchospasme, tachypnée, hémoptysie, épistaxis |
| Affections gastro-intestinales | |
| Fréquent | Vomissements, diarrhée, nausée, douleur abdominale [^] |
| Peu fréquent | Dyspepsie, constipation, distension abdominale |
| Affections hépatobiliaires | |
| Fréquent | Elévations des tests de la fonction hépatique ^{^#} |
| Peu fréquent | Hépatomégalie, Hépatite |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent | Éruption cutanée [^] , prurit |
| Peu fréquent | Pétéchie, alopecie, éruption médicamenteuse, dermatite [^] |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| Peu fréquent | Douleur dorsale |
| Affections du rein et des voies urinaires | |
| Fréquent | Insuffisance rénale |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Fréquent | Douleur thoracique [^] , fatigue, réaction au niveau du site d'injection [^] |
| Peu fréquent | Cedème périphérique [^] , malaise, asthénie |

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

* EI identifié après la mise sur le marché.

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

Description de certains effets indésirables

Le délire inclut les états confusionnels.

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

Anomalies biologiques

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Prise en charge du surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Microbiologie

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

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

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

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

Mécanisme(s) de résistance

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

Concentrations critiques EUCAST

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'aspergillose invasive

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

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

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

Traitement de la mucormycose

Dans une étude ouverte non contrôlée, 37 patients présentant une mucormycose prouvée ou probable, ont reçu de l'isavuconazole selon le même schéma posologique que celui utilisé pour traiter l'aspergillose invasive. La durée moyenne du traitement était de 84 jours pour l'ensemble de la population des patients atteints de la mucormycose, et de 102 jours pour les 21 patients n'ayant pas été précédemment traités pour la mucormycose. Pour les patients présentant une mucormycose prouvée ou probable telle que définie par le Comité d'examen des données (DRC) indépendant, la mortalité toutes causes confondues au Jour 84 était de 43,2 % (16/37) pour l'ensemble des patients, de 42,9 % (9/21)

pour les patients atteints de mucormycose recevant de l'isavuconazole en première intention, et de 43,8 % (7/16) pour les patients souffrant de mucormycose recevant de l'isavuconazole qui étaient réfractaires, ou intolérants, à un traitement antifongique antérieur (principalement des traitements à base d'amphotéricine B). Le taux de réussite global évalué par le DRC à la fin du traitement était de 11/35 (31,4 %), 5 patients étant considérés comme totalement guéris et 6 patients partiellement guéris. Une réponse stable a également été observée chez 10 des 35 patients (28,6 %). Sur 9 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizopus spp.*, 4 ont répondu favorablement à l'isavuconazole. Sur 5 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizomucor spp.*, aucune réponse favorable n'a été observée. L'expérience clinique avec les autres espèces est très limitée (*Lichtheimia spp.* n=2, *Cunninghamella spp.* n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec CRESEMBA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'aspergillose invasive et le traitement de la mucormycose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Après une administration orale de CRESEMBA chez des sujets 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 3).

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole à l'état d'équilibre après l'administration orale de CRESEMBA

| Paramètre Statistique | Isavuconazole 200 mg (n = 37) | Isavuconazole 600 mg (n = 32) |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| C_{max} (ng/mL) | | |
| Moyenne | 7 499 | 20 028 |
| SD | 1 893,3 | 3 584,3 |
| CV % | 25,2 | 17,9 |
| t_{max} (h) | | |
| Moyenne | 3,0 | 4,0 |
| Intervalle | 2,0 – 4,0 | 2,0 – 4,0 |
| AQC (h•ng/mL) | | |
| Moyenne | 121 402 | 352 805 |
| SD | 35 768,8 | 72 018,5 |
| CV % | 29,5 | 20,4 |

Comme le montre le tableau 4 ci-dessous, la biodisponibilité absolue de l'isavuconazole suite à l'administration orale d'une dose unique de CRESEMBA est de 98 %. D'après ces résultats, les voies d'administrations intraveineuse et orale peuvent être utilisées de façon interchangeable.

Tableau 4 Comparaison pharmacocinétique d'une administration orale et d'une administration intraveineuse (Moyenne)

| | ISA 400 mg, voie orale | ISA 400 mg, voie intraveineuse |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| ASC (h•ng/mL) | 189 462,8 | 193 906,8 |
| CV % | 36,5 | 37,2 |
| Demi-vie (h) | 110 | 115 |

Effet des aliments sur l'absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Propriétés pharmacocinétiques sur des populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique (patients < 18 ans) n'a pas encore été évaluée. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucun changement cliniquement significatif des valeurs totales C_{max} et 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 de l'isavuconazole lors d'études de phase 3, 79 (20 %) présentaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. L'isavuconazole n'est pas aisément dialysable (voir rubrique 4.2).

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.

L'isavuconazole 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 rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

L'isavuconazole ne présente pas d'effet mutagène ou génotoxique avéré. L'isavuconazole s'est révélé négatif lors d'un test de mutation réverse sur bactéries, faiblement clastogène à des concentrations cytotoxiques lors d'un test d'aberration chromosomique sur lymphome de souris L5178Y tk+/-, et n'a

montré aucune augmentation biologiquement pertinente ni statistiquement significative sur la fréquence des micronoyaux lors d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé chez le rat.

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

L'isavuconazole a inhibé le canal potassique hERG et le canal calcique de type L, à une IC₅₀ de 5,82 µM et 6,57 µM respectivement (c'est-à-dire 34 et 38 fois la C_{max} humaine non liée, à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD], respectivement). Les études de toxicité à doses répétées conduites chez le singe sur une durée de 39 semaines n'ont pas révélé d'allongement de l'intervalle QTcF, pour des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole).

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Acide sulfurique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

4 ans

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

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

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

Dilution et administration

Une fois reconstitué, l'intégralité du contenu du concentré reconstitué devra être extraite du flacon et transvasée dans une poche pour perfusion contenant au moins 250 mL de solution injectable à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution de glucose 50 mg/mL (5 %). La solution pour perfusion contient environ 0,8 mg d'isavuconazole par mL. Après avoir dilué le concentré reconstitué, la solution diluée peut présenter de fines particules d'isavuconazole blanches à translucides qui ne se sédimentent pas (mais seront éliminées par filtration en ligne). La solution diluée devra être mélangée délicatement ou la poche devra être enroulée pour minimiser la formation de particules. Toute vibration inutile ou agitation vigoureuse de la solution devra être évitée. La solution pour perfusion doit être administrée au moyen d'un set de perfusion muni d'un filtre en ligne (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm) en polyéthersulfone.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/15/1036/001

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

Date de première autorisation : 15 octobre 2015

Date du dernier renouvellement : 13 août 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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