



1 • CRESEMBA® est indiqué dans le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose¹

CRESEMBA® est indiqué, chez l'adulte, dans le traitement de¹ :

- L'aspergillose invasive ;
- La mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié ;

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

Place dans la stratégie thérapeutique dans le traitement de² :

- Aspergillose invasive : CRESEMBA® est une alternative aux **options thérapeutiques de 1^{re} intention** dans le traitement de l'aspergillose invasive, notamment chez les patients insuffisants rénaux.
- Mucormycose : CRESEMBA® est une **option thérapeutique de 2^{de} intention** chez les patients ne pouvant recevoir l'amphotéricine B.



2 • CRESEMBA® existe en deux formes posologiques¹

Choix de la voie d'administration*¹

POUDRE POUR SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION¹

Chaque flacon contient **200 mg** d'isavuconazole.

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



GÉLULES 100 MG

Chaque gélule contient **100 mg** d'isavuconazole.

- 14 gélules (réparties dans deux plaquettes en aluminium).
- À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans son emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.



Schémas posologiques¹

	JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3 et +
Voie IV 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion			
	OU	OU	OU
Voie orale 100 mg, gélules			
	DOSE DE CHARGE		DOSE D'ENTRETIEN

Administration de 200 mg par voies IV ou orale toutes les 8 h durant les premières 48 h (6 administrations au total), suivie par une prise 1 fois par jour de 200 mg par voies IV ou orale en commençant entre 12 et 24 h après la dernière dose de charge.

- La **durée du traitement** devra être déterminée en fonction de la réponse clinique du patient. Pour tout **traitement d'une durée supérieure à 6 mois**, le rapport bénéfice/risque devra être étudié avec soin.



3 • Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour !¹



Insuffisance hépatique légère ou modérée

[score de Child-Pugh classe A et classe B]^{**}



Insuffisance rénale^{†A}

y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal.

CRESEMBA® ne contient pas d'excipient néphrotoxique (cyclodextrine) et peut donc être utilisé chez les patients insuffisants rénaux.²



Sujets âgés^{*}**



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

IV : intraveineuse. *Sous respect des conditions de l'AMM notamment des contre-indications, mises en garde et interactions médicamenteuses. **CRESEMBA® 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. ***Cependant, l'expérience clinique est limitée dans cette tranche d'âge. †Définie par un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m². A Cette molécule n'est pas aisément dialysable.



4 • CRESEMBA® peut être pris pendant ou en dehors des repas¹

- Les gélules CRESEMBA® peuvent être prises pendant ou en dehors du repas. Les gélules CRESEMBA® doivent être entièrement avalées. **Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les gélules.**



5 • CRESEMBA® est inscrit sur la liste en sus de la T2A et sur la liste de rétrocession¹

- **Remboursement et agrément aux collectivités**
Collect. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A, seulement pour le CRESEMBA® 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 % pour le CRESEMBA® 100mg gélules et pour le CRESEMBA® 200mg poudre pour solution.



6 • Les interactions médicamenteuses de CRESEMBA® sont documentées¹

INHIBITEURS DU CYP3A4/5

- Le **kétoconazole** est contre-indiqué.
- Dans le cas du **lopinavir-ritonavir**, inhibiteur puissant du CYP3A4, il a été observé que **l'exposition à CRESEMBA® était multipliée par deux.**
- Avec d'autres **inhibiteurs puissants du CYP3A4/5**, 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 des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5** ; la **prudence** est toutefois conseillée car **les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.**

INDUCTEURS DU CYP3A4/5

- La co-administration de CRESEMBA® 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.
- 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 de CRESEMBA®** ; 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.**
- 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 de CRESEMBA®.

POTENTIEL DE CRESEMBA® À INFLUER SUR LES EXPOSITIONS À D'AUTRES MÉDICAMENTS

- **Médicaments métabolisés par le CYP3A4/5** : L'isavuconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; la coadministration 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 coadministration 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** : 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 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 léger du transporteur de cation organique 2 (OCT2). La co-administration de CRESEMBA® et de médicaments substrats de l'OCT2 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.
- **Substrats de l'Uridine diphospho-glucuronosyltransferase (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.



7 • Quelques précautions doivent être prises avec les populations particulières¹



INSUFFISANCE HÉPATIQUE SÉVÈRE [SCORE DE CHILD-PUGH CLASSE C] • CRESEMBA® n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.



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.



GROSSESSE • 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 • 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.



8 • Quelques mises en garde et précautions d'emploi doivent être respectées¹



HYPERSENSIBILITÉ • Il convient d'être prudent lors de la prescription d'isavuconazole à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres agents antifongiques azolés. 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. En cas de réaction anaphylactique, l'isavuconazole doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré.



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. 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 • CRESEMBA® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court. Une grande prudence est requise au moment de prescrire CRESEMBA® 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. Celles-ci ont rarement nécessité l'arrêt de CRESEMBA®. Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée selon la situation clinique. Des hépatites ont été rapportées avec des agents antifongiques azolés y compris CRESEMBA®.



APTITUDE À CONDUIRE DES VEHICULES 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.



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 Propriétés pharmacodynamiques). 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. Pour plus d'informations sur les mises en gardes et précautions d'emploi consulter le RCP.



9 • CRESEMBA® est contre-indiqué dans certaines situations¹

- **Hypersensibilité à la substance** active ou à l'un des excipients suivants :
 - **Contenu de la gélule** : citrate de magnésium (anhydre), cellulose microcristalline, talc, silice, (colloïdale anhydre), acide stéarique.
 - **Enveloppe de la gélule** : hyproméllose, eau, oxyde de fer rouge (E172) (corps de la gélule uniquement), dioxyde de titane (E171), gomme gellane, acétate de potassium, édétate disodique, laurylsulfate de sodium.
- Co-administration avec du **kétoconazole**, avec une dose élevée de **ritonavir** (> 200 mg toutes les 12 heures), 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.
- Patients ayant des antécédents familiaux du **syndrome du QT court**.



10 • Les événements indésirables les plus fréquents sont l'élévation des tests de la fonction hépatique et les nausées¹

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, perte de l'appétit
Affections psychiatriques	Délire [#]
Affections du système nerveux	Céphalée, somnolence
Affections vasculaires	Thrombophlébite [^]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée [^] , insuffisance respiratoire aiguë [^]
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée, nausée, douleur abdominale [^]
Affections hépatobiliaires	Élévation des tests de la fonction hépatique ^{^Δ}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées [^] , prurit
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Douleur thoracique [^] , fatigue, réaction au niveau du site d'injection

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

[#] Le délire inclut les états confusionnels.

^Δ 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 lactico-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.

- **Effets indésirables graves** : Réaction anaphylactique, dépression, convulsion, collapsus circulatoire, bronchospasme, raccourcissement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, hépatite.
- Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>
- Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière.

* Sous respect des conditions de l'AMM notamment des contre-indications, mises en garde et interactions médicamenteuses.

1. Résumé des caractéristiques produit CRESEMBA®.
2. HAS. Avis de la Commission de Transparence du 16 mars 2016.

Lors de chaque visite, un document présentant les mentions obligatoires du médicament (informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP) est disponible sur demande auprès de la personne ayant une activité promotionnelle et effectuant cette visite.

Vous pouvez nous faire part de votre appréciation sur la qualité de l'interaction avec le collaborateur Pfizer à l'adresse email suivante : PharmacienResponsable@pfizer.com.

Les données personnelles vous concernant sont collectées et traitées par Pfizer, responsable de traitement, afin de gérer ses relations avec vous et remplir ses obligations légales (notamment publication au titre de la transparence et loi anti-cadeaux) ou répondre à ses intérêts légitimes tels que mener à bien les opérations liées à ses activités et lui permettre de communiquer avec vous. Conformément à la réglementation applicable en matière de données à caractère personnel,

vous disposez notamment d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et d'effacement dans certains cas, de vos données que vous pouvez exercer à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact> ou par courrier à : Pfizer Direction juridique 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris. Vous pouvez consulter la notice d'information sur les données personnelles à l'intention des professionnels de santé disponible à l'adresse <https://privacycenter.pfizer.com/fr/hcp>. Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de Pfizer en écrivant à privacy.officer@pfizer.com.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=CRESEMBA>

PP-CRB-FRA-0206 – 10/2023 – N° visa 23/10/60184590/PM/002 | Pfizer, Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège Social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris. SIREN 433 623 550. SIRET 433 623 550 00020. N° TVA Intra-communautaire FR 73 433 623 550. Locataire-gérant de Pfizer Holding France.



Naviguer en confiance*