

Cresemba®

sulfato de isavuconazônio

UNITED MEDICAL LTDA.

Pó liofilizado para solução injetável 200 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cresemba®

sulfato de isavuconazônio

APRESENTAÇÃO

Cresemba® 200 mg é apresentado em caixas com 1 frasco ampola com pó liofilizado para solução para infusão.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Pó liofilizado para solução para infusão: cada frasco ampola de vidro incolor de Cresemba® 200 mg contém 372,6mg de sulfato de isavuconazônio, equivalentes a 200 mg de isavuconazol e excipientes.

Excipientes: manitol e ácido sulfúrico (ajuste de pH).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cresemba® é um agente antifúngico azólico indicado para adultos para o tratamento de:

- aspergilose invasiva;
- mucormicose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Tratamento da aspergilose invasiva:

O Estudo 1 (Estudo 9766-CL-0104) foi um estudo clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, comparado ao voriconazol, com desenho de não inferioridade, e valor da margem de não inferioridade estabelecido em 10%, multicêntrico e multirregional, que avaliou a segurança e eficácia de Cresemba® versus voriconazol para tratamento primário de doença fúngica invasiva causada por espécies de *Aspergillus* ou outros fungos filamentosos. A maioria dos pacientes eram caucasianos (78,1%), do sexo masculino (59,7%) e com idade média de 51 anos (17 a 87 anos). Os pacientes elegíveis tinham infecções fúngicas invasivas comprovadas, prováveis ou possíveis por critérios da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer / Grupo de Estudo de Micose (EORTC/MSG) 1. Foram excluídos os pacientes com problemas renais (ClCr < 50mL/min) em consistência com as precauções em bula do comparador, voriconazol, relacionado ao seu excipiente ciclodextrina. Os pacientes foram estratificados por história de transplante alogênico de medula óssea, malignidade descontrolada no início do estudo e por região geográfica. A média de idade dos pacientes foi de 51 anos (variação de 17 a 87) e a maioria era caucasiana (78%), do sexo masculino (60%), com doença fúngica envolvendo os pulmões (95%). Pelo menos uma espécie de *Aspergillus* foi identificada em 30% dos indivíduos; *A. fumigatus* e *A. flavus* foram os patógenos mais comuns identificados. Havia poucos pacientes com outras espécies de *Aspergillus*: *A. niger*, *A. sydowii*, *A. terreus* e *A. westerdijkiae*.

Os fatores de risco de referência para populações ITT (intenção de tratar) e myITT (pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia) são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores de Risco de referência na População com Intenção de Tratar (ITT^a)

	Cresemba®		voriconazol	
	N=258 (ITT) n (%)	N=123 (myITT) n (%)	N=258 (ITT) n (%)	N=108 (myITT) n (%)
Malignidade hematológica	211 (82)	100 (81)	222 (86)	90 (83)
Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas	54 (21)	32 (26)	51 (20)	22 (20)
Neutropenia^b	163 (63)	78 (63)	175 (68)	64 (59)

Uso de corticosteroide	48 (19)	25 (20)	39 (15)	27 (25)
Uso de imunossuppressores de célula T	111 (43)	52 (42)	109 (42)	52 (48)

^a ITT inclui todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo.

^b Neutropenia é definida como inferior a 500 células / mm³.

Os pacientes randomizados para receberem tratamento com Cresemba® receberam uma dose de ataque intravenosa de 372 mg de sulfato de isavuconazônio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) de 8 em 8 horas durante as primeiras 48 horas. A partir do dia 3, os pacientes receberam terapia intravenosa ou oral de 372 mg de sulfato de isavuconazônio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) uma vez ao dia. Os pacientes randomizados para receber tratamento com voriconazol foram administrados por via intravenosa com uma dose de ataque de 6 mg/kg de 12 em 12 horas durante as primeiras 24 horas, seguidos de 4 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas durante as 24 horas seguintes. A terapia poderia então ser mudada para uma formulação oral de voriconazol na dose de 200 mg a cada 12 horas. Neste ensaio, a duração máxima do tratamento definida pelo protocolo foi de 84 dias. A duração mediana do tratamento foi de 45 dias para ambos os grupos de tratamento, dos quais 8 a 9 dias foram por via intravenosa de administração.

O desfecho primário neste estudo foi mortalidade por todas as causas até o dia 42. Para desfecho secundário, pacientes com resposta completa ou parcial foram considerados sucesso, e, pacientes estáveis, em progressão, morte ou sem resposta foram considerados como falha.

A mortalidade por todas as causas até o dia 42 na população total (ITT) foi de 18,6% no grupo de tratamento Cresemba® e de 20,2% no grupo de tratamento com voriconazol para uma diferença de tratamento ajustada de -1,0% com intervalo de confiança de 95% de -8,0% a 5,9%. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia (ver Tabela 2).

Tabela 2. Mortalidade por Todas as Causas até o Dia 42

	Cresemba®		voriconazol		Diferença ^a (95% IC) %
	N	Mortalidade por todas as causas n (%)	N	Mortalidade por todas as causas n (%)	
ITT	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	-1.0 (-8,0 - 5,9)
Aspergilose Invasiva comprovada ou provável	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	-2.7 (-13,6 - 8,2)

^a Diferença de tratamento ajustada (Cresemba® - voriconazol) pelo método de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelos fatores de randomização.

As análises de subgrupos para mortalidade por todas as causas até o Dia 42 e Dia 84 para todas as populações analisadas estão apresentadas na Tabela 3 e na Tabela 4, respectivamente.

Tabela 3. Estudo 9766-CL-0104: Mortalidade por Todas as Causas até Dia 42 em várias populações

População	isavuconazol (N=263)	voriconazol (N=264)	Não Inferioridade Valor de p
ITT	48/258 (18,6%)	52/258 (20,2%)	0,0007
Diferença 95% IC	-1,6 (-8,76%, 5,66%)		
myITT	28/143 (19,6%)	30/129 (23,3%)	0,0047
Diferença 95% IC	-3,7% (-14,18%, 6,83%)		
myITT-FDA	28/147 (19,0%)	28/128 (21,9%)	0,0066
Diferença 95% IC	-2,8% (-13,13%, 7,47%)		

pps-ITT Diferença 95% IC	26/172 (15,1%) -2,6% (-10,96%, 5,77%)	31/175 (17,7%)	0,0012
pps-mITT Diferença 95% IC	16/108 (14,8%) -5,0% (-16,37%, 6,42%)	19/ 96 (19,8%)	0,0042
ITT-excluindo nenhuma Diferença 95% IC	DFI 43/231 (18,6%) -2,1% (-9,68%, 5,56%)	49/237 (20,7%)	0,0008
myITT Diferença 95% IC	23/123 (18,7%) -3,5% (-14,83%, 7,78%)	24/108 (22,2%)	0,0088

ITT = intenção de tratar; MyITT = pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia.

Tabela 4. Estudo 9766-CL-0104: Mortalidade por Todas as Causas até Dia 84 em várias populações

População	isavuconazol (N=263)	voriconazol (N=264)	Não inferioridade Valor de p
ITT Diferença 95% IC	75/258 (29,1%) -1,9 (-10,23%, 6,36%)	80/258 (31,0%)	0,0021
myITT Diferença 95% IC	43/143 (30,1%) -7,1% (-19,10%, 4,83%)	48/129 (37,2%)	0,0021
myITT-FDA Diferença 95% IC	41/147 (27,9%) -5,7% (-17,37%, 5,96%)	43/128 (33,6%)	0,0036
pps-ITT Diferença 95% IC	43/172 (25,0%) -2,4% (-12,26%, 7,40%)	48/175 (27,4%)	0,0060
pps-mITT Diferença 95% IC	29/108 (26,9%) -5,4% (-18,97%, 8,09%)	31/ 96 (32,3%)	0,0012
ITT-excluindo nenhuma Diferença 95% IC	DFI 67/231 (29,0%) -2,6% (-11,39%, 6,11%)	75/237 (31,6%)	0,0020
my-ITT Diferença 95% IC	35/123 (28,5%) -7,7% (-20,59%, 5,28%)	39/108 (36,1%)	0,0032

ITT = intenção de tratar; MyITT = pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia.

O sucesso geral no Fim do Tratamento (EOT) foi avaliado por um Comitê de Revisão de Dados (DRC), cego e independente, usando critérios clínicos, micológicos e radiológicos pré-especificados. No subgrupo de pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia, foi observado sucesso geral na EOT em 35% dos pacientes tratados com Cresemba®, em comparação com 38,9% dos pacientes tratados com voriconazol (ver Tabela 5).

Tabela 5. Resultados do Estudo 9766-CL-104 na Aspergilose invasiva

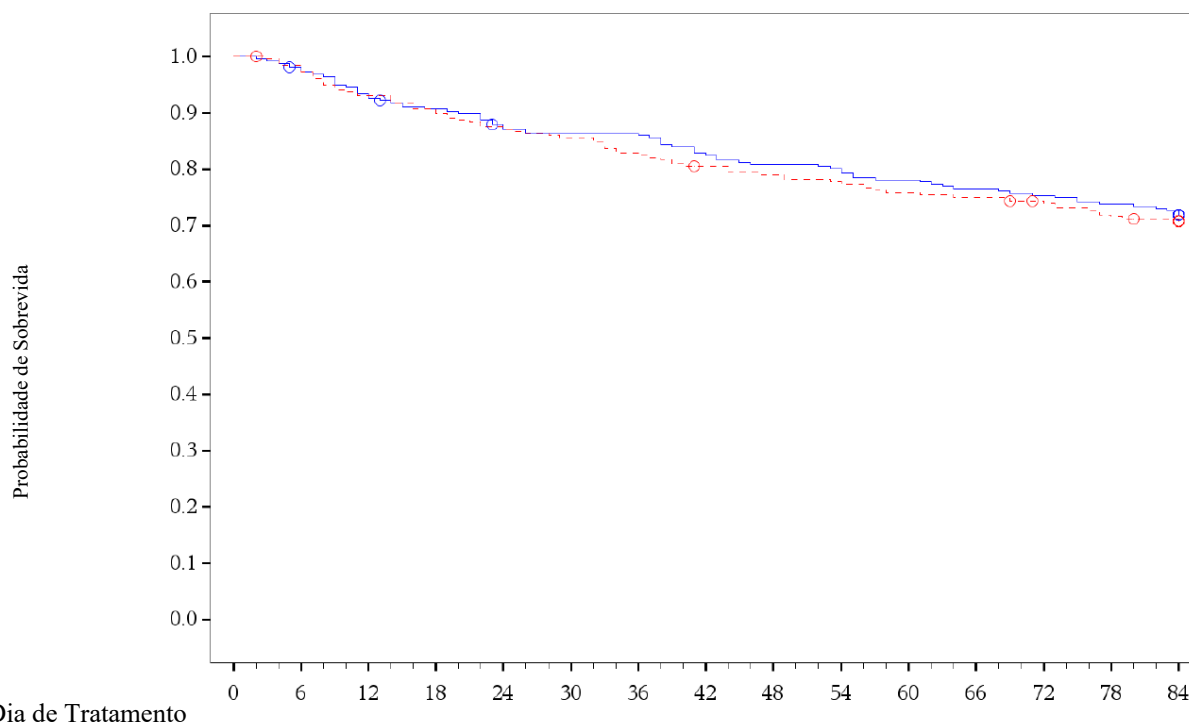
Desfecho (população)	Cresemba® 200 mg	Voriconazol 200 mg	Diferença de tratamento ajustada (%) (95% CI) ^a
Desfecho Primário			
Mortalidade por todas as causas Dia 42 (ITT)	18,6% (n=258)	20,2% (n=258)	-1,0 (-8,0; 5,9)
Principais desfechos secundários			
Mortalidade por todas as causas Dia 42 (Aspergilose invasiva comprovada ou provável)	18,7% (n=123)	22,2% (n=108)	-2,7 (-13,6; 8,2)
Resposta geral = Sucesso ao final do tratamento (EoT) (Aspergilose invasiva comprovada ou provável)	35,0% (n=123)	38,9% (n=108)	-4,0 (-16,3; 8,4)

IC: Intervalo de Confiança; EoT: Final do Tratamento (end of treatment); ITT: Intenção de Tratar;

^a Diferença de tratamento ajustada (Cresemba® - voriconazol) pelo método de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelos fatores de randomização.

Apresentações gráficas da probabilidade de sobrevivência até o dia 84 de populações ITT (intenção de tratar) e myITT (pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia) usando o método Kaplan-Meier são apresentadas na Figura 1 e Figura 2.

Figura 1. Estimativas Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevivência até o Dia 84 (população ITT)



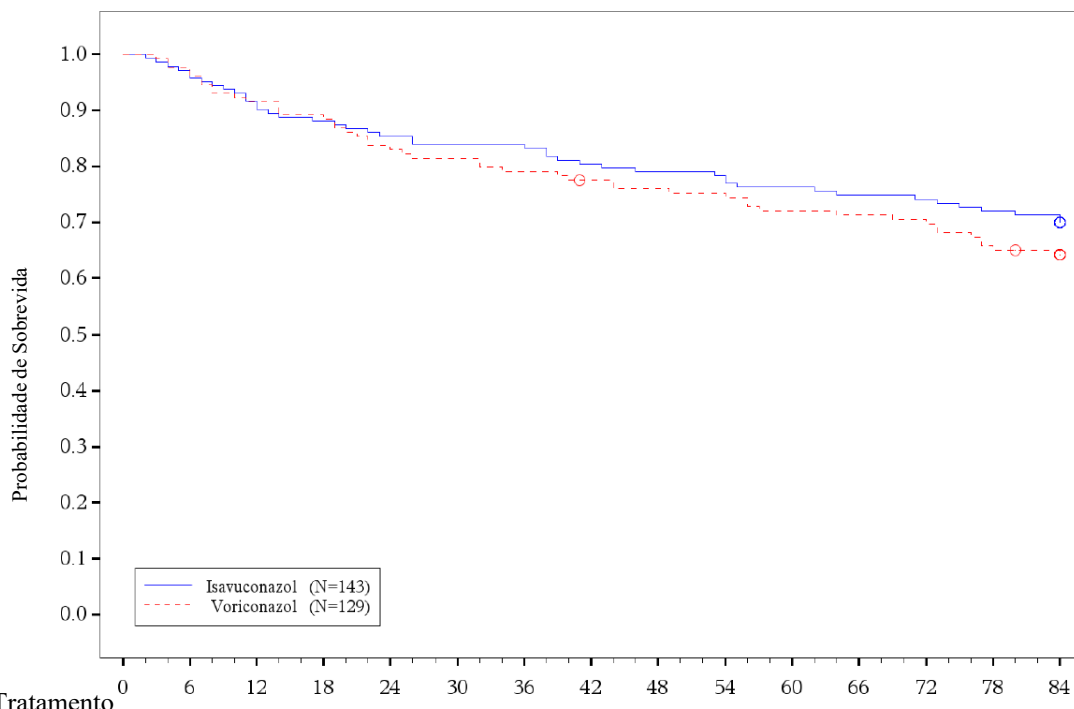
Número de Pacientes em Risco

isavuconazol 258 252 240 232 224 220 220 211 206 204 199 195 192 188 185

voriconazol 258 253 239 233 225 220 213 206 202 199 194 192 188 182 179

IC: Intervalo de Confiança 95%; myITT (pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia)

Figura 2. Estimativas Kaplan-Meier de probabilidade de sobrevivência até o Dia 84 (população myITT)



Número de Pacientes em Risco	
isavuconazol	143 139 131 126 122 120 120 115 113 112 109 107 106 103 102
voriconazol	129 126 118 115 108 105 102 99 97 96 92 91 90 84 82

IC: Intervalo de Confiança 95%; myITT (pacientes com aspergilose invasiva comprovada ou provável confirmada por sorologia, cultura ou histologia)

O Estudo SECURE demonstrou que Cresemba® é eficaz no tratamento da aspergilose invasiva. Cresemba® é não inferior ao voriconazol, uma vez que o limite superior do IC de 95% em torno da diferença de tratamento ajustada é inferior à margem de não inferioridade pré-especificada de 10%. O Comitê de Revisão de Dados avaliou a resposta global ao final do tratamento mostrando taxas de sucesso semelhantes nos grupos de tratamento Cresemba® e voriconazol.

Tratamento da mucormicose

O Estudo 2 (Estudo 9766-CL-0103 – Estudo VITAL), um estudo aberto não controlado, multicêntrico e multirregional, não comparativo, avaliou a segurança e eficácia de um subconjunto de pacientes com mucormicose. Os critérios de inclusão indicavam pacientes maiores de 18 anos, pacientes do sexo feminino fora de período de amamentação e sem risco de gravidez, com infecção fúngica comprovada ou provável e/ou pacientes com problemas renais que tivessem CLcr < 50 mL/min. Os critérios de exclusão foram: pacientes com histórico de alergia aos azólicos, pacientes com alto risco de prolongamento do intervalo QT, pacientes com funções hepáticas deficientes (bilirrubina > 3 x ULN ou ALT – AST > 5 x ULN), HIV positivos, pacientes que tivessem recebido isavuconazol em outro estudo. Foram incluídos trinta e sete (37) pacientes que apresentavam mucormicose comprovada ou provável de acordo com critérios baseados naqueles estabelecidos pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer / Grupo de Estudo de Micose1. Os pacientes recrutados poderiam estar em terapia primária, em status refratário ou intolerantes a outros tratamentos. *Rhizopus oryzae* e *Mucormycetes* foram os patógenos mais comumente identificados. Havia poucos pacientes com outros *Mucorales*: *Lichtheimia corymbifera*, *Mucor anfibiorum*, *Mucor circinelloides*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus azygosporus*, e *Rhizopus microsporus*. Os pacientes eram caucasianos (68%), do sexo masculino (81%) e tinham uma idade média de 49 anos (intervalo 22-79). Cinquenta e nove por cento (59%) dos pacientes tinham envolvimento de doença pulmonar, metade dos quais também tinham envolvimento de outros órgãos. Os locais de doença não pulmonar mais comuns foram: sinus (43%), olho (19%), sistema nervoso central (16%) e osso (14%). O Comitê de Revisão de Dados independente classificou os pacientes que receberam Cresemba® como terapia primária, ou para infecção fúngica invasiva refratária ou para pacientes intolerantes a outras terapias antifúngicas (exemplo: 11/37 pacientes haviam recebido previamente terapia com anfotericina B). Os fatores de risco de referência estão apresentados na Tabela

6.

Tabela 6. Fatores de risco de referência em Mucormicose

	Primário N=21 n (%)	Refratário N=11 n (%)	Intolerante N=5 n (%)	Total N=37 n (%)
Malignidade hematológica	11 (52)	7 (64)	4 (80)	22 (60)
Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas	4 (19)	4 (36)	5 (100)	13 (35)
Neutropenia ^a	4 (19)	5 (46)	1 (20)	10 (27)
Uso de corticosteroide	5 (24)	3 (27)	2 (40)	10 (27)
Uso de imunossupressores de célula T	7 (33)	6 (55)	5 (100)	18 (49)
Diabético	4 (19)	0	0	4 (11)

Status da terapia avaliado pelo Comitê de Revisão de Dados Independente: Primário = os pacientes receberam o Cresemba® como tratamento primário;

Refratário = infecção subjacente do paciente não tratada adequadamente por terapia prévia;

Intolerante = pacientes incapazes de tolerar terapia prévia.

^a Neutropenia é definida como inferior a 500 células/mm³

Os pacientes foram tratados com Cresemba® por via intravenosa ou por via oral nas doses recomendadas, que foram definidas a serem iguais às do estudo controlado randomizado de fase 3: 9766-CL-0104 e 9766-CL-0105. Os pacientes receberam uma dose de ataque intravenosa de 372 mg de sulfato de isavuconazônio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) de 8 em 8 horas durante as primeiras 48 horas. A partir do dia 3, os pacientes receberam terapia intravenosa ou oral de 372 mg de sulfato de isavuconazônio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) uma vez ao dia. A duração mediana do tratamento foi de 102 dias para pacientes classificados como primários, 33 dias para refratários e 85 dias para intolerantes. A mediana do tempo de tratamento endovenoso foi de 10 dias.

Os desfechos, incluindo a mortalidade por todas as causas no Dia 42 e sucesso na resposta geral ao final do tratamento (EoT) como avaliado pelo Comitê de Revisão de Dados, são mostrados na Tabela 7. O desfecho primário, mortalidade por todas as causas até o dia 42, foi 38% para todos os pacientes, sendo 33% para os pacientes em terapia primária e 44% para os pacientes intolerantes ou refratários. O desfecho secundário, mortalidade por todas as causas até o dia 84 resultou em 43% para todos os pacientes, sendo 43% para os pacientes em terapia primária, 44% para pacientes intolerantes ou refratários e a taxa de resposta ao final do tratamento (sucesso) foi 31%, sendo 32% para os pacientes em terapia primária e 31% para os pacientes intolerantes ou refratários.

Tabela 7. Resultados do Estudo 9766-CL-0103 em mucormicose

Desfechos	Cresemba® 200 mg
Desfecho Primário	
Mortalidade por todas as causas até o dia 42	
Todos os pacientes	38% (n = 37)
Terapia primária	33% (n = 21)
Terapia intolerante ou refratária	44% (n = 16)
Desfecho Secundário Chave	
Mortalidade por todas as causas até o dia 84 (desfecho secundário)	
Todos os pacientes	43% (n = 37)
Terapia primária	43% (n = 21)
Terapia intolerante ou refratária	44% (n = 16)
Taxa de Resposta no EoT (Sucesso)	
Todos os pacientes	31% (n = 35 ^a)
Terapia primária	32% (n = 19 ^a)
Terapia intolerante ou refratária	31% (n = 16)

^a Dois pacientes com mucormicose primária não foram avaliados no final do tratamento devido ao tratamento em

curso. EoT = Final do tratamento

Estes resultados fornecem evidências de que Cresemba® é eficaz para o tratamento de mucormicose, à luz da história natural da mucormicose não tratada. No entanto, a eficácia de Cresemba® para o tratamento de mucormicose invasiva não foi avaliada em ensaios clínicos simultâneos, controlados.

A eficácia do isavuconazol no tratamento da mucormicose do estudo 9766-CL-0103 também foi avaliada pela correspondência de casos de um banco de dados global de registros (Análise de Controles Combinados de Casos Fungiscope. A mortalidade bruta por todas as causas no Dia 42 é apresentada na Tabela 8.

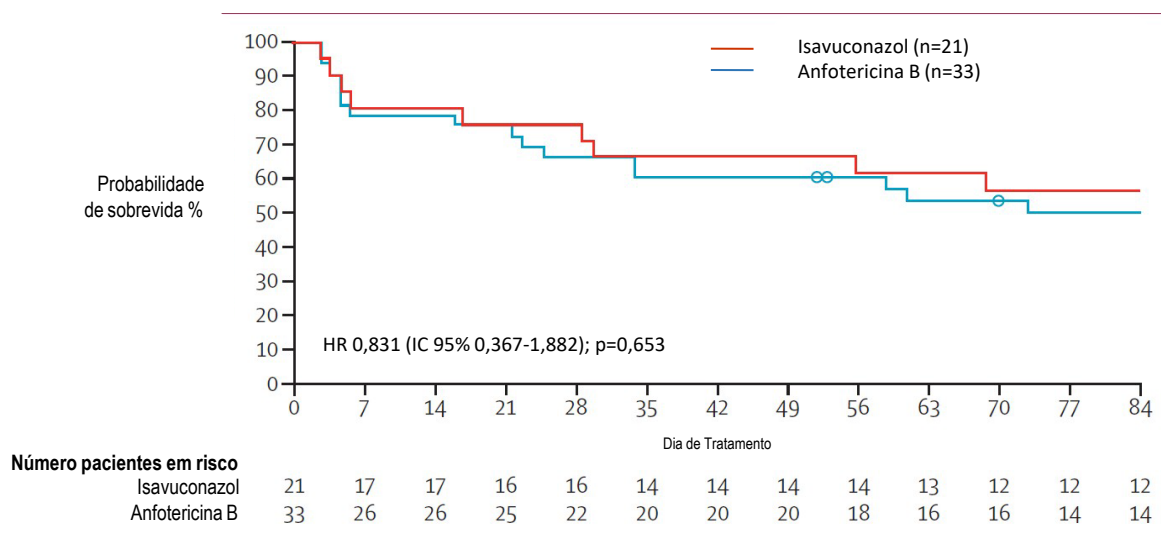
Tabela 8. Mortalidade bruta por todas as causas até o Dia 42

Grupo	Casos do Estudo 9766-CL-0103		Controles combinados de casos Fungiscope	
	(N=21) % (n/N)	95 % IC	(N=33) % (n/N)	95 % IC
Todos os pacientes	33,3% (7/21)	(14,59; 56,97)	39,4% (13/33)	(22,91; 57,86)
Doença grave	50,0% (6/12)	(21,09; 78,91)	61,5% (8/13)	(31,58; 86,14)
Malignidade hematológica	45,5% (5/11)	(16,75; 76,62)	38,9% (7/18)	(17,30; 64,25)
Cirurgia	44,4% (4/9)	(13,70; 78,80)	23,1% (3/13)	(5,04; 53,81)

Os intervalos de confiança de 95% são baseados em uma distribuição binomial exata.

A Figura 3 apresenta a probabilidade de sobrevivência até o dia 84 da análise de sobrevivência de Kaplan- Meier usando o último status de sobrevivência conhecido. As estimativas de sobrevida do Dia 84 para os pacientes do estudo 9766-CL-0103 foram semelhantes às dos casos de controle pareado (57,1% para pacientes 9766-CL-0103; 49,7% para os controles pareados).

Figura 3. Análise de Kaplan-Meier de pacientes que receberam isavuconazol como tratamento primário (Estudo VITAL) em comparação com controles pareados tratados com anfotericina B (do registro Fungiscope)



Taxa de risco (HR) e 95% de IC são calculados de um modelo de Cox sem covariáveis. Os pacientes foram censurados no dia do seu último tempo de sobrevida conhecido, representado pelos círculos.

REFERÊNCIA

¹ DePauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., *et al.* (2008) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Invasive Fungal Infections Quadrature Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical Infectious Diseases* 46:1813-1821.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistêmico, derivados de triazol e tetrazólico, código ATC: J02AC05

Mecanismo de ação

O isavuconazol é a fração ativa formada após administração oral ou intravenosa de sulfato de isavuconazônio (consulte a seção Propriedades Farmacocinéticas).

O isavuconazol demonstra um efeito fungicida bloqueando a síntese de ergosterol, um componente chave da membrana celular fúngica, através da inibição da enzima dependente do citocromo P-450 lanosterol 14-alfa-desmetilase, responsável pelo processo de conversão do lanosterol em ergosterol. Isto resulta numa acumulação de precursores de esterol metilados e uma depleção de ergosterol dentro da membrana celular, enfraquecendo assim a estrutura e função da membrana celular fúngica.

Microbiologia

Em modelos animais de aspergilose disseminada e pulmonar, o índice farmacodinâmico (PD) importante na eficácia é a exposição dividida pela concentração inibitória mínima (MIC) (AUC/MIC). Não foi possível estabelecer uma correlação clara entre a MIC *in vitro* e a resposta clínica para as diferentes espécies (*Aspergillus* e *Mucorales*).

As concentrações de isavuconazol necessárias para inibir espécies de *Aspergillus* e gêneros/espécies da ordem *Mucorales in vitro* têm sido muito variáveis. De maneira geral as concentrações de isavuconazol necessárias para inibir *Mucorales* são superiores às necessárias para inibir a maioria das espécies de *Aspergillus*.

A eficácia clínica foi demonstrada para as seguintes espécies de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* (consulte abaixo).

Mecanismo(s) de resistência

A suscetibilidade reduzida a agentes antifúngicos triazóis tem sido associada com mutações nos genes *cyp51A* e *cyp51B* fúngicos que codificam a proteína alvo lanosterol 14-alfa-desmetilase envolvida na biossíntese de ergosterol. Foram notificadas estirpes de fungos com susceptibilidade *in vitro* reduzida ao isavuconazol e não pode ser excluída a resistência cruzada com voriconazol e outros agentes antifúngicos triazóis.

Pontos de interrupção

Pontos de interrupção EUCAST CMI são definidos para as seguintes espécies (suscetível S; resistente R):

Aspergillus flavus: S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

Aspergillus fumigatus: S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

Aspergillus nidulans: S ≤ 0,25 mg/L, R > 0,25 mg/L

Aspergillus terreus: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L

Existem atualmente dados insuficientes para estabelecer pontos de interrupção clínica para outras espécies de *Aspergillus*.

Toxicologia Não-clínica Toxicidade Geral

A toxicidade de dose repetida após administração oral foi estudada em camundongos, ratos e macacos *Cynomolgus* durante 13, 26 e 39 semanas, respectivamente.

O isavuconazol resultou em alterações toxicológicas no fígado, na tireoide e nas suprarrenais. Observou-se um aumento do peso do fígado associado à hipertrofia dos hepatócitos centrolobulares, atribuível à indução das enzimas CYP e reversível após a interrupção do tratamento. Além disso, efeitos reversíveis considerados secundários ao metabolismo do isavuconazol, foram observados na tireoide (aumento do peso associado à hipertrofia celular e considerado específico para ratos) e adrenais (aumento do peso adrenal associado à vacuolização cortical e espessamento da zona fasciculada, considerado devido a Indução de CYP2B).

O isavuconazol inibiu o canal de potássio hERG e o canal de cálcio do tipo L com IC₅₀ de 5,82 μM e 6,57 μM, respectivamente (34- e 38- vezes a C_{max} humana não ligada à proteína, na dose humana máxima recomendada (DHMR), respectivamente). Os estudos toxicológicos de dose repetida de 39 semanas *in vivo* em macacos não revelaram prolongamento do QTcF a níveis que foram 0,8 vezes os da exposição humana na dose de manutenção de 200 mg por dia.

Genotoxicidade

O isavuconazol não tem potencial mutagênico ou genotóxico discernível. O isavuconazol foi negativo em um ensaio de mutação reversa bacteriana, foi fracamente clastogênico em concentrações citotóxicas no ensaio de

aberração cromossômica de linfoma de camundongo L5178Y tk+/-, e não mostrou aumento biologicamente relevante ou estatisticamente significativo na frequência de micronúcleos em um teste de micronúcleo em rato *in vivo*.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade de dois anos do sulfato de isavuconazônio foram iniciados, e os dados ainda não estão disponíveis.

Adenomas e carcinomas hepatocelulares foram relatados em camundongos e ratos em estudos de carcinogenicidade para outras drogas na classe de azóis em doses próximas às recomendadas para humanos.

Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento

A administração de cloreto de isavuconazônio foi associada a aumentos relacionados com a dose nas incidências de costelas cervicais rudimentares em ratos e coelhos, em doses equivalentes a cerca de um quinto e um décimo das exposições clínicas com base nas comparações AUC. Em ratos, os aumentos relacionados com a dose nas incidências de fusão do arco zigomático e costelas supranumerárias/costelas supranumerárias rudimentares foram também notadas em níveis equivalentes a um quinto da dose clínica com base nas comparações de AUC. Anormalidades esqueléticas também foram observadas em estudos de desenvolvimento embrionário-fetal de outros agentes antifúngicos azólicos.

A mortalidade perinatal foi significativamente aumentada na prole de ratos prenhes administrados oralmente com sulfato de isavuconazônio a menos da metade da dose humana de manutenção, com base nas comparações de AUC durante a gravidez e durante o período de desmame. A exposição *in utero* à molécula ativa, isavuconazol, não teve efeito sobre a fertilidade dos filhotes sobreviventes.

A administração intravenosa de sulfato de isavuconazônio marcado com C14 a ratos lactantes resultou na recuperação do radiomarcador no leite.

O isavuconazol não afetou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas tratados com doses orais inferiores a metade da dose humana de manutenção (200 mg) com base nas comparações de AUC.

Propriedades farmacocinéticas

O sulfato de isavuconazônio é um pró-fármaco solúvel em água que pode ser administrado como uma infusão intravenosa ou oralmente na forma farmacêutica cápsulas duras. Após administração, o sulfato de isavuconazônio é rapidamente hidrolisado por esterases plasmáticas para a fração ativa isavuconazol; as concentrações plasmáticas do pró-fármaco são muito baixas e detectáveis apenas por um curto período de tempo após a administração intravenosa.

Absorção

Após administração oral de Cresemba® em indivíduos saudáveis, a fração ativa isavuconazol é absorvida e atinge as concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) aproximadamente 2-3 horas após a administração única e múltipla (consulte a Tabela 9).

Estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que a farmacocinética do isavuconazol é proporcional até 600mg por dia. Com base numa análise farmacocinética populacional de indivíduos saudáveis e de pacientes, a média do tempo de meia-vida plasmática do isavuconazol foi de 130 horas e o volume médio de distribuição (V_{ss}) foi de aproximadamente 450 L após administração intravenosa.

Tabela 9. Parâmetros farmacocinéticos em estado de equilíbrio de isavuconazol após administração oral de Cresemba®

Parâmetro Estatístico	isavuconazol 200 mg (n = 37)	isavuconazol 600 mg (n = 32)
C _{máx} (ng/mL)		
Média	7499	20028
DP	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t _{máx} (h)		
Mediana	3000	4000
Faixa	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/mL)		
Média	121402	352805
DP	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

C_{máx}: concentração máxima observada; T_{max}: tempo para atingir a concentração plasmática máxima; AUC: área sob a curva de concentração plasmática; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; Intervalo de confiança para C_{máx} e AUC = 90%

Conforme mostrado na Tabela 10 abaixo, a biodisponibilidade absoluta de isavuconazol após administração oral de uma dose única de Cresemba® é de 98%. Com base nestes dados, tanto a administração intravenosa como a oral podem ser utilizadas.

Após a administração intravenosa de Cresemba®, as concentrações plasmáticas máximas do pró-fármaco e do produto de clivagem inativo foram detectáveis durante a infusão e decaíram rapidamente após o final da administração. O pró-fármaco estava abaixo do nível de detecção em 1,25 horas após o início de uma infusão de 1 hora. A exposição total do pró-fármaco com base na AUC foi inferior a 1% daquela do isavuconazol. O produto da clivagem inativa foi quantificável em alguns indivíduos até 8 horas após o início da infusão. A exposição total do produto de clivagem inativa com base na AUC foi aproximadamente 1,3% a do isavuconazol.

Tabela 10. Comparação farmacocinética para a dose oral e intravenosa (média)

	ISA 400 mg oral	ISA 400 mg IV
AUC (h•ng/mL)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Meia-vida (h)	110	115

Efeito de alimentos na absorção

A administração oral de Cresemba® equivalente a 400 mg de isavuconazol com uma refeição rica em gordura reduziu a C_{máx} do isavuconazol em 9% e aumentou a AUC em 9%. Cresemba® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

O isavuconazol é extensamente distribuído, com um volume médio de distribuição em estado de equilíbrio (V_{ss}) de aproximadamente 450 L. O isavuconazol é altamente ligado (> 99%) às proteínas plasmáticas humanas, predominantemente à albumina.

Biotransformação

Após administração, o sulfato de isavuconazônio é rapidamente hidrolisado por esterases plasmáticas para a fração ativa isavuconazol.

Estudos *in vitro/in vivo* indicam que CYP3A4, CYP3A5 e subsequentemente UDP- glucuronosiltransferase (UGT) estão envolvidos no metabolismo do isavuconazol.

Após doses únicas de [ciano-C14] isavuconazônio e [piridinilmetil-C14] sulfato de isavuconazônio em seres humanos, além da fração ativa (isavuconazol) e do produto de clivagem inativo, foram identificados alguns metabólitos menores. Com exceção da fração ativa isavuconazol, não foi observado nenhum metabólito individual com uma AUC > 10% do material radiomarcado total.

Eliminação

Após a administração oral de sulfato de isavuconazônio radiomarcado a indivíduos saudáveis, uma média de 46,1% da dose radioativa foi recuperada nas fezes e 45,5% foi recuperada na urina.

A excreção renal de isavuconazol intacto foi inferior a 1% da dose administrada.

O produto de clivagem inativo é primariamente eliminado por metabolismo e por subsequente excreção renal dos metabólitos. A eliminação renal do produto de clivagem intacto foi menor que 1% do total da dose administrada. Após administração intravenosa do produto de clivagem radiomarcado, 95% da dose radioativa foi excretada na urina.

Farmacocinética em populações especiais

Pacientes idosos

A AUC de isavuconazol após dose única oral de Cresemba® equivalente a 200 mg de isavuconazol em indivíduos idosos (65 anos ou mais) foi similar àquela em voluntários mais jovens (18 anos a 45 anos). A AUC foi similar entre mulheres e homens mais jovens e entre homens mais jovens e idosos.

A estimativa da AUC de mulheres idosas foi 38% e 47% maior que a estimativa da AUC obtida em homens idosos e mulheres mais jovens, respectivamente. A diferença farmacocinética em mulheres idosas recebendo Cresemba® não foi considerada clinicamente significativa. Assim, nenhum ajuste de dose é requerido baseado em gênero e idade.

Pacientes pediátricos

A farmacocinética em pacientes pediátricos (<18 anos) ainda não foi avaliada. Não existem dados disponíveis.

Raça

Uma análise post hoc da interação de tratamento por subgrupos foi testada, com nenhuma interação estatística observada exceto para raça ($p = 0,085$; teste de Wald-Chi-quadrado). A grande maioria dos pacientes no estudo 9766-CL-0104 foram categorizados como "Branco" e tiveram taxas de sucesso semelhantes em ambos os grupos tratados com isavuconazol (36,5%, 42/115) e voriconazol (32,6%, 30/92). O grupo "não-caucasianos" incluía afro-americanos, asiáticos e outros. Pacientes asiáticos tiveram sucesso numericamente mais baixo no grupo isavuconazol (25,9%, 7/27) do que com voriconazol (48,6%, 17/35).

Gênero

A estimativa das AUC entre indivíduos mulheres e homens (18 anos e 45 anos) foram similares. Não houve diferença na AUC para mulheres idosas (ver Pacientes Idosos, acima). Nenhum ajuste de dose é requerido com base em gênero.

Insuficiência renal

Como o estudo não controlado 9766-CL-0103 (Estudo VITAL) incluiu pacientes com insuficiência renal, uma análise adicional foi realizada por subgrupos renais, combinando os pacientes do estudo 9766-CL-0103 com os pacientes do grupo de tratamento com isavuconazol no estudo 9766-CL-0104 (SECURE). Foi uma análise post hoc (análise agrupada de casos com insuficiência renal dos estudos 103 e 104).

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na $C_{\text{máx}}$ e AUC de isavuconazol em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave em comparação com indivíduos com função renal normal, a partir da análise não compartimental no estudo 9766-PK-0002, o que indica que a diminuição da depuração renal em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave não teve impacto significativo na depuração total do isavuconazol. Dos 403 pacientes que receberam Cresemba® nos estudos de Fase 3 (SECURE e VITAL), 79 (20%) pacientes apresentaram taxa de filtração glomerular (TFG) estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m². Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes com doença renal terminal. O isavuconazol não é facilmente dialisável (consulte a seção POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência hepática

Após a administração de uma dose única de 100 mg de isavuconazol a 32 pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) e 32 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) (16 pacientes receberam o medicamento por via intravenosa e 16 pacientes receberam o medicamento por via oral, por classe de Child-Pugh). A AUC aumentou 64% no grupo Child-Pugh Classe A e 84% no grupo Child-Pugh Classe B, em relação a 32 indivíduos saudáveis pareados por idade e peso, com função hepática normal. As concentrações plasmáticas médias ($C_{\text{máx}}$) foram 2% mais baixas no grupo Child-Pugh Classe A e 30% mais baixas no grupo Child-Pugh Classe B. A avaliação farmacocinética populacional do isavuconazol em indivíduos saudáveis e

pacientes com disfunção hepática leve ou moderada demonstrou que as populações com insuficiência hepática leve e moderada apresentaram valores de clearance de isavuconazol (CL) de 40% e 48% inferiores, respectivamente, em relação à população saudável.

Como o risco de falta de eficácia com uma dose mais baixa é considerado maior do que o risco de reações adversas com a dose padrão, recomenda-se que seja utilizado o padrão de ataque de isavuconazol e o regime de manutenção para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, isto é, não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Cresemba® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C). A utilização nestes pacientes não é recomendada, a menos que o benefício potencial seja considerado superior aos riscos. Consulte as seções POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Estudos de interações medicamentosas

O isavuconazol é um substrato do CYP3A4 e do CYP3A5. In vitro, o isavuconazol é um inibidor do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. O isavuconazol é também um inibidor da droga mediada pelos transportadores P-gp, BCRP e OCT2. In vitro, o isavuconazol é também um indutor do CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9.

O efeito da coadministração de medicamentos na farmacocinética do isavuconazol e o efeito do isavuconazol sobre a farmacocinética de fármacos coadministrados foi estudada após doses únicas e múltiplas de isavuconazol em indivíduos saudáveis.

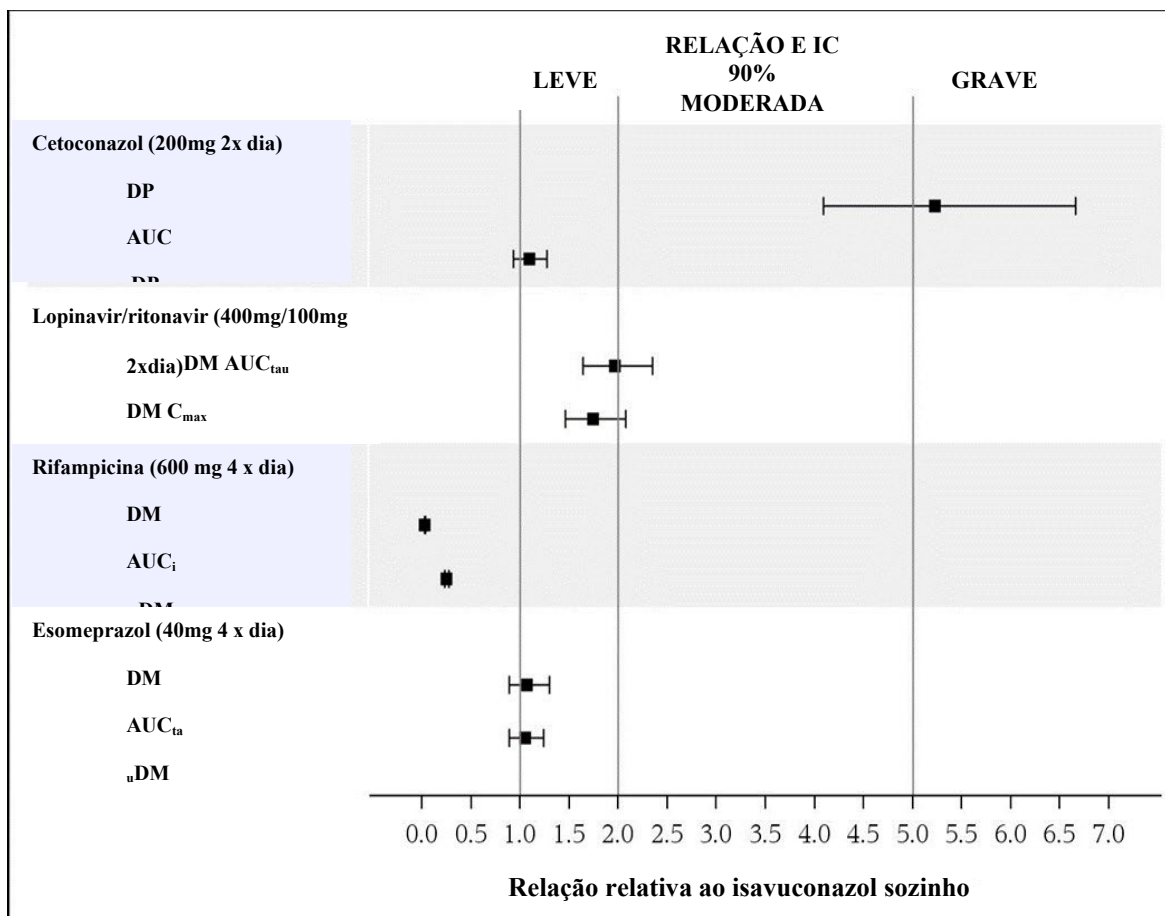
Os efeitos do cetoconazol, rifampicina, lopinavir / ritonavir e esomeprazol no isavuconazol são mostrados na Figura 4.

Cetoconazol: Como um inibidor forte do CYP3A4, o cetoconazol aumentou a C_{max} do isavuconazol em 9% e a AUC do isavuconazol em 422% após administração de doses múltiplas de cetoconazol (200 mg duas vezes por dia) durante 24 dias e uma dose de Cresemba® equivalente a 200 mg de isavuconazol. O isavuconazol é um substrato sensível do CYP3A4 e o uso com inibidores do CYP3A4 é contraindicado.

Lopinavir/ritonavir: Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg duas vezes ao dia) aumentaram a C_{max} e a AUC do isavuconazol (dose clínica) em 74% e 96%, respectivamente, com decréscimos concomitantes nas AUC médias de lopinavir e ritonavir de 27% e 31%, respectivamente.

Rifampicina: A rifampicina (600 mg) diminuiu a C_{max} média e a AUC do isavuconazol em 75% e 97%, respectivamente, quando coadministrada com doses múltiplas de Cresemba® e portanto, a coadministração de Cresemba® com indutores fortes de CYP3A4 é contraindicado.

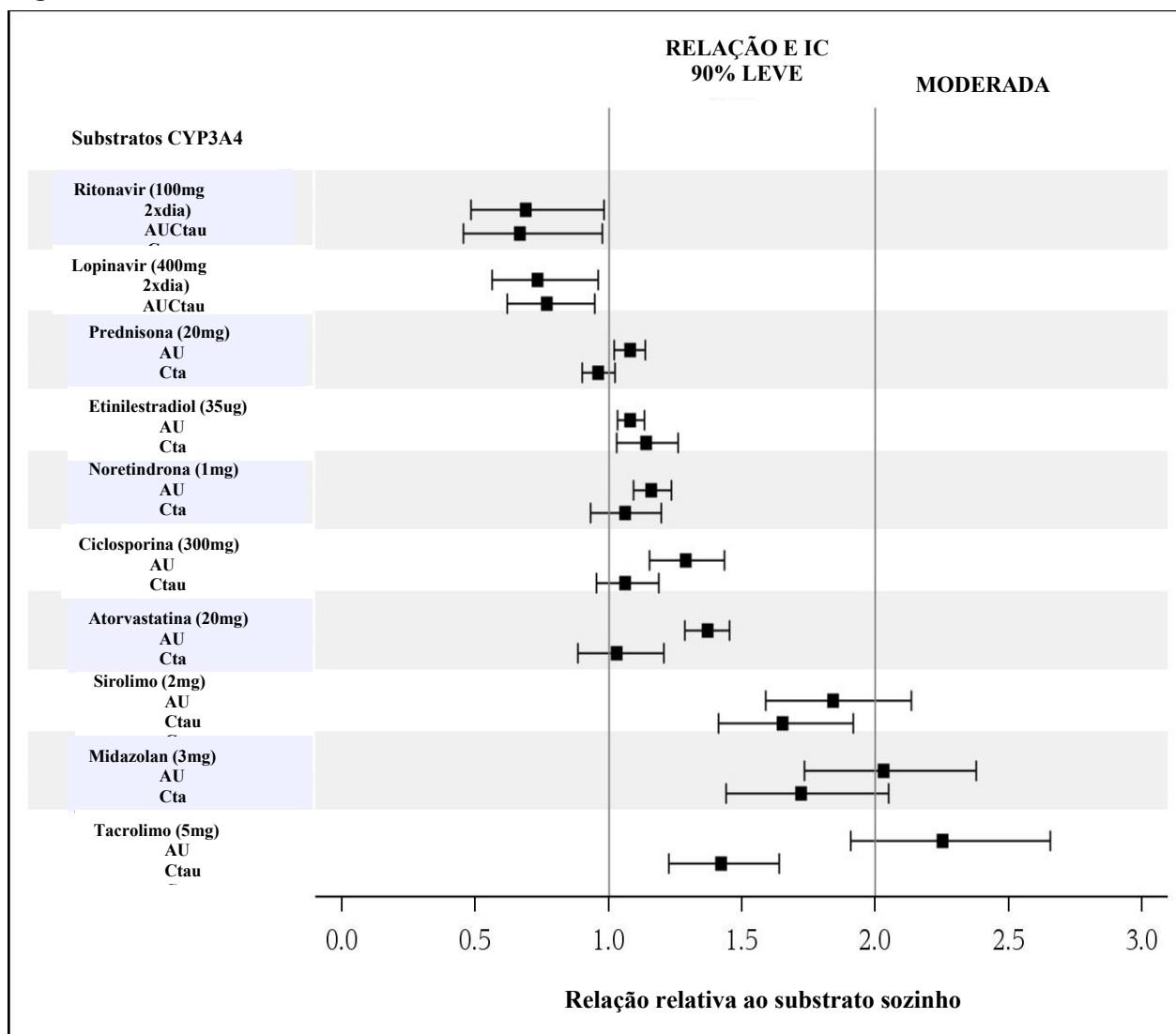
Figura 4. Efeitos de medicamentos coadministrados na exposição ao isavuconazol



DP: desvio padrão; AUC_{inf}: área sob a curva de concentração plasmática versus tempo, extrapolados para o infinito; AUC_{tau} = área sob a curva de concentração plasmática versus tempo durante o intervalo de 24 h em estado de equilíbrio; C_{max} = concentração plasmática máxima; DM: diferença média

Os efeitos do isavuconazol sobre o ritonavir, lopinavir, prednisona, contraceptivos orais combinados (etinil estradiol e noretindrona), ciclosporina, atorvastatina, sirolimo, midazolam e tacrolimo são mostrados na Figura 5. Substratos do CYP3A4: Cresemba® aumentou a exposição sistêmica dos substratos sensíveis do CYP3A4, midazolam, sirolimo e tacrolimo, aproximadamente 2 vezes, e assim Cresemba® é um inibidor moderado do CYP3A4.

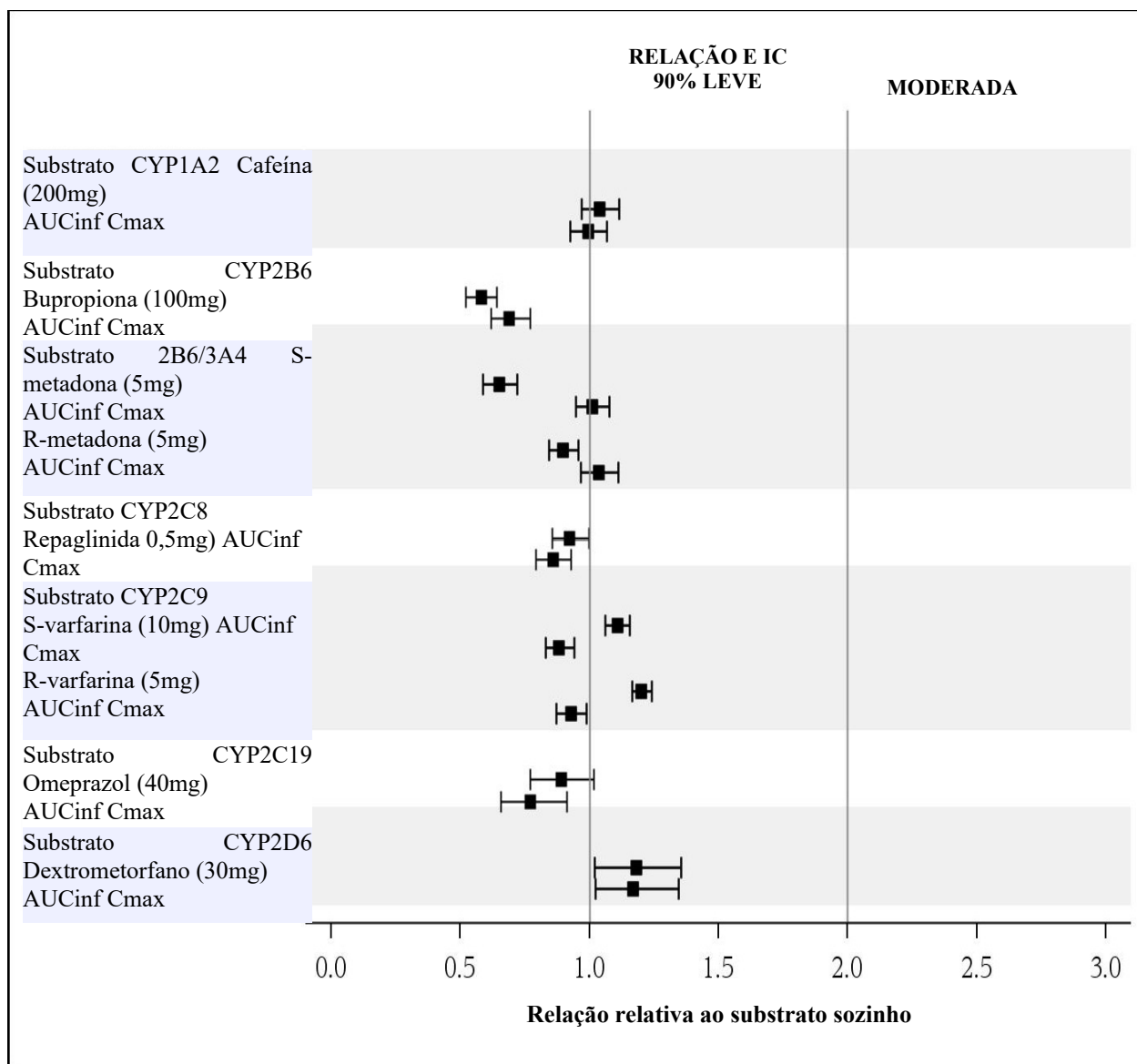
Figura 5. Efeito do isavuconazol nos medicamentos do substrato CYP3A4 coadministrados



AUCinf: área sob a curva de concentração plasmática versus tempo, extrapolados para o infinito; AUCtau = área sob a curva de concentração plasmática versus tempo durante o intervalo de 24 h em estado de equilíbrio; C_{máx} = concentração plasmática máxima

Os efeitos do isavuconazol sobre outros substratos do CYP: cafeína, bupropiona, metadona, repaglinida, varfarina, omeprazol e dextrometorfano são mostrados na Figura 6.

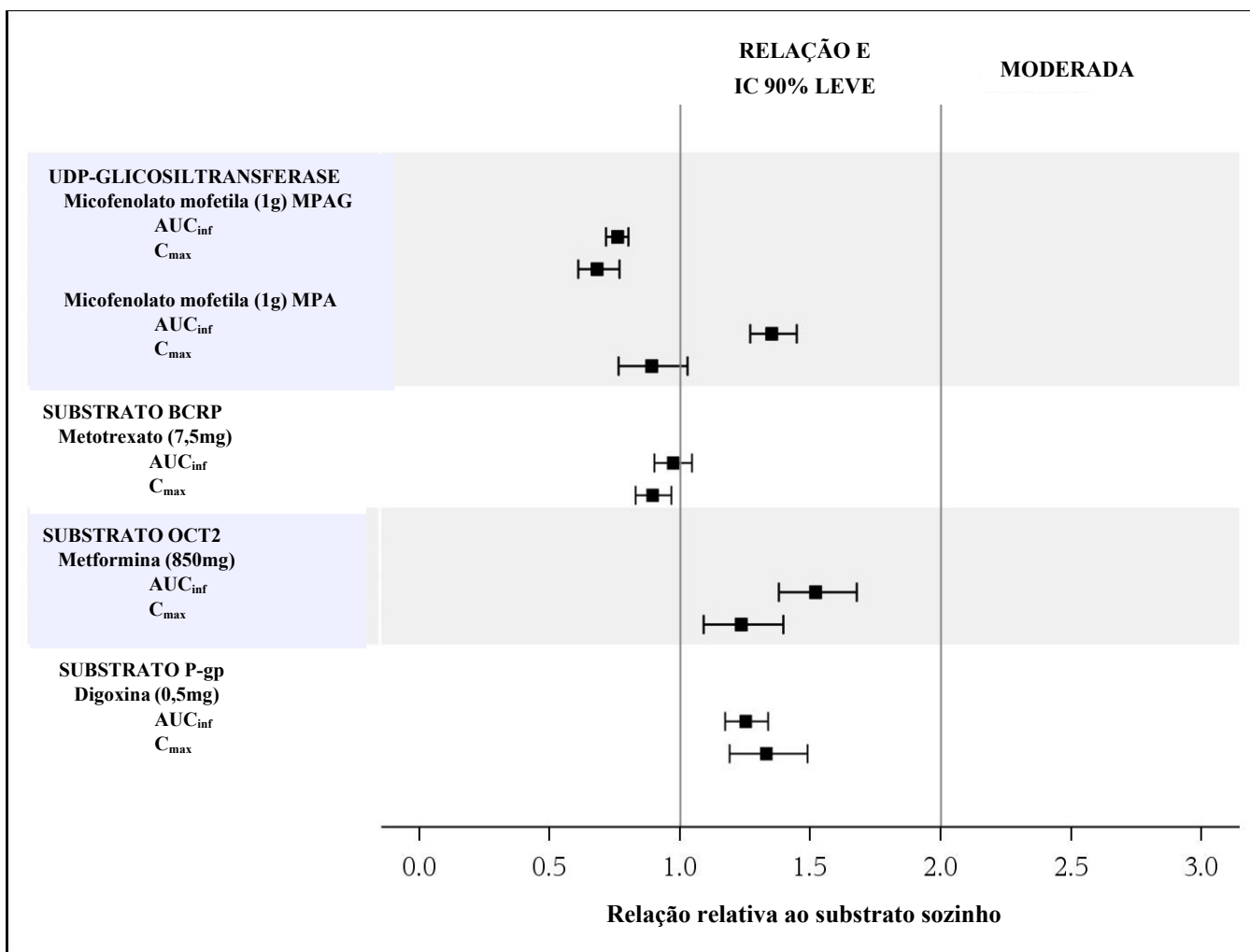
Figura 6. Efeito do isavuconazol na exposição de medicamentos de substrato de CYP coadministrados



AUCinf: área sob a curva de concentração plasmática versus tempo, extrapolados para o infinito; C_{máx} = concentração plasmática máxima

Os efeitos do isavuconazol sobre os transportadores e substratos da UGT: micofenolato mofetil (MMF), metotrexato, metformina e digoxina são mostrados na Figura 7.

Figura 7. Efeito do isavuconazol sobre a exposição nos transportadores e substratos da UGT



AUC_{inf}: área sob a curva de concentração plasmática versus tempo, extrapolados para o infinito; C_{max} = concentração plasmática máxima

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes mencionados na COMPOSIÇÃO. Coadministração com cetoconazol (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A coadministração com doses elevadas de ritonavir (>200 mg a cada 12 horas) (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A coadministração com fortes indutores de CYP3A4/5, tais como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de longa duração (por exemplo, fenobarbital), fenitoína e erva-de-São-João ou com indutores moderados de CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina e etravirina (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes com síndrome do QT curto familiar (consulte a seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os espécimes para cultura fúngica e outros estudos laboratoriais relevantes (sorologia, histopatologia) devem ser obtidos antes da terapia, para se isolar e identificar os organismos causadores. A terapia pode ser iniciada antes que os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais sejam conhecidos; entretanto, uma vez que estes resultados se tornem disponíveis, a terapia anti-infectiva deve ser ajustada apropriadamente.

Hipersensibilidade

Recomenda-se precaução na prescrição de isavuconazol para pacientes com hipersensibilidade a outros agentes antifúngicos azólicos. A hipersensibilidade ao isavuconazol pode resultar em reações adversas que incluem: reação anafilática, hipotensão, insuficiência respiratória, dispneia, erupção cutânea causada por medicamento, prurido e erupção cutânea. No caso de reação anafilática, o isavuconazol a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes antifúngicos azólicos

Reações relacionadas à infusão

Durante a administração intravenosa de isavuconazol, foram notadas reações relacionadas com a infusão, incluindo hipotensão, dispneia, tonturas, parestesia, náuseas e cefaleias (consulte a seção REAÇÕES ADVERSAS). A infusão deve ser interrompida se estas reações ocorrerem.

Reações adversas cutâneas graves

Foram notadas reações adversas cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, durante o tratamento com agentes antifúngicos azólicos. Se um paciente desenvolver uma reação cutânea grave, o uso de Cresemba® deve ser descontinuado.

Cardiovascular

Encurtamento de QT

Cresemba® é contraindicado em pacientes com síndrome do QT curto familiar (consulte a seção CONTRAINDICAÇÕES). Em um estudo QT em indivíduos humanos saudáveis, isavuconazol encurtou o intervalo QTc de maneira concentração-dependente. Para o regime de dosagem de 200 mg, a diferença de LSM em relação ao placebo foi de -13,1 ms em 2 horas após a dose [IC 90%: -17,1; -9,1 ms]. O aumento da dose para 600 mg resultou numa diferença de LSM do placebo de -24,6 ms em 2 horas após a dose [IC 90%:-28,7; -20,4 ms].

Recomenda-se precaução ao prescrever Cresemba® para pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por diminuir o intervalo QT, tais como rufinamida.

Transaminases hepáticas elevadas ou hepatite

Transaminases hepáticas elevadas foram relatadas em estudos clínicos (consulte a seção REAÇÕES ADVERSAS). As elevações nas transaminases hepáticas raramente exigiram a descontinuação de Cresemba®. O monitoramento de rotina das enzimas hepáticas deve ser realizado, conforme orientação médica, devido aos riscos de toxicidade hepática. Foi relatada hepatite com agentes antifúngicos azólicos, incluindo Cresemba®.

Insuficiência hepática grave

Cresemba® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C). A utilização nestes pacientes não é recomendada, a menos que o benefício potencial seja considerado superior aos riscos. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade potencial do medicamento. Consulte as seções POSOLOGIA E MODO DE USAR, REAÇÕES ADVERSAS e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

Utilização concomitante com outros medicamentos

Inibidores de CYP3A4/5

O cetoconazol é contraindicado (consulte a seção CONTRAINDICAÇÕES). Para o inibidor forte de CYP3A4 lopinavir / ritonavir, observou-se um aumento de duas vezes na exposição ao isavuconazol. Para outros inibidores fortes de CYP3A4/5, pode esperar-se um efeito menos pronunciado. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Cresemba® quando coadministrado com inibidores potentes de CYP3A4/5, no entanto, recomenda-se precaução, uma vez que as reações adversas aos medicamentos podem aumentar (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Indutores do CYP3A4/5

A coadministração com indutores de CYP3A4 / 5 leves, como aprepitanto, prednisona e pioglitazona, pode resultar em diminuição leve a moderada dos níveis plasmáticos de isavuconazol; recomenda-se evitar a coadministração com indutores leves de CYP3A4/5, a menos que o benefício potencial seja considerado como excedendo o risco (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Substratos CYP3A4/5 incluindo imunossupressores

O isavuconazol pode ser considerado um inibidor moderado do CYP3A4/5 e a exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 pode ser aumentada quando coadministrados com Cresemba®. A utilização concomitante de Cresemba® com substratos CYP3A4, tais como os imunossuppressores tacrolimo, sirolimo ou ciclosporina, pode aumentar a exposição sistêmica a estes medicamentos. Pode ser necessário um monitoramento terapêutico adequado e um ajuste da dose durante a coadministração (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Substratos CYP2B6

O isavuconazol é um indutor de CYP2B6. A exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 pode ser diminuída quando coadministrados com Cresemba®. Recomenda-se, portanto, precaução quando os substratos de CYP2B6, especialmente medicamentos com um índice terapêutico estreito, tais como ciclofosfamida, são coadministrados com Cresemba®. A utilização do substrato CYP2B6 efavirenz com Cresemba® é contraindicado porque o efavirenz é um indutor moderado de CYP3A4/5 (consulte a seção CONTRAINDICAÇÕES).

Substratos P-gp

O isavuconazol pode aumentar a exposição de medicamentos que são substratos P-gp. Pode ser necessário o ajuste da dose de medicamentos que são substratos P-gp, especialmente medicamentos com um índice terapêutico estreito, tais como digoxina, colchicina e dabigatranexetilato, quando coadministrados com Cresemba®. (consulte a seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Limitações dos dados clínicos

Os dados clínicos do isavuconazol no tratamento da mucormicose são limitados a um estudo clínico prospectivo não controlado que incluiu 37 pacientes com mucormicose comprovada ou provável que receberam isavuconazol para tratamento primário ou porque outros tratamentos antifúngicos (predominantemente anfotericina B) foram inadequados.

Para as espécies *Mucorales* individuais, os dados clínicos de eficácia são muito limitados, frequentemente a um ou dois pacientes (consulte a seção PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS). Os dados de suscetibilidade estavam disponíveis apenas em um pequeno subconjunto de casos. Estes dados indicam que as concentrações de isavuconazol necessárias para a inibição *in vitro* são muito variáveis entre gêneros/espécies na ordem de *Mucorales* e geralmente superiores às concentrações necessárias para inibir as espécies de *Aspergillus*. Deve-se notar que não houve estudo de determinação da dose na mucormicose e aos pacientes foi administrada a mesma dose de isavuconazol que foi utilizada para o tratamento de aspergilose invasiva.

Cresemba® foi aprovado para esta condição clínica, tratamento de pacientes com mucormicose invasiva, com dados limitados por se tratar de enquadramento de condição de doença rara. A eficácia de Cresemba® para o tratamento de mucormicose invasiva não foi avaliada em ensaios clínicos controlados com controle concorrente.

Gravidez

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Não existem dados sobre o uso de Cresemba® em mulheres grávidas.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para o ser humano é desconhecido. Cresemba® não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o isavuconazol pode ser utilizado se os benefícios antecipados compensarem os possíveis riscos para o feto. A decisão para utilização em caso de gravidez fica a critério médico.

Mulheres em idade fértil

Cresemba® não é recomendado para mulheres em idade fértil que não estejam usando anticoncepcionais e métodos contraceptivos.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de isavuconazol/metabólitos no leite.

Um risco para recém-nascidos e lactantes não pode ser excluído.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Cresemba®.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do isavuconazol sobre a fertilidade humana. Estudos em animais não mostraram comprometimento da fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O isavuconazol tem um potencial moderado para influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes devem evitar dirigir ou operar maquinário no caso da ocorrência dos seguintes sintomas: estado confusional, sonolência, síncope e/ou tonturas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de medicamentos para afetar a farmacocinética do isavuconazol

O isavuconazol é um substrato do CYP3A4 e do CYP3A5 (consulte a seção FARMACOCINÉTICA). A coadministração de medicamentos que são inibidores de CYP3A4 e / ou CYP3A5 pode aumentar as concentrações plasmáticas de isavuconazol. A coadministração de medicamentos que são indutores de CYP3A4 e / ou CYP3A5 pode diminuir as concentrações plasmáticas de isavuconazol.

Medicamentos que inibem CYP3A4/5

A coadministração de Cresemba® com o forte cetoconazol inibidor da CYP3A4/5 está contraindicada, uma vez que este medicamento pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de isavuconazol (consulte as seções CONTRAINDICAÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Para o inibidor forte de CYP3A4 lopinavir / ritonavir, observou-se um aumento de duas vezes na exposição ao isavuconazol. Para outros inibidores fortes de CYP3A4, tais como claritromicina, indinavir e saquinavir, pode esperar-se um efeito menos pronunciado, com base na sua potência relativa. Não é necessário qualquer ajuste da dose de Cresemba® quando coadministrado com inibidores potentes de CYP3A4/5, no entanto, recomenda-se precaução, uma vez que as reações adversas aos medicamentos podem aumentar (consulte a seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não é necessário qualquer ajuste de dose para os inibidores CYP3A4/5 moderados.

Medicamentos que induzem CYP3A4/5

A coadministração de Cresemba® com indutores potentes de CYP3A4/5, como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de longa duração (por exemplo, fenobarbital), fenitoína e erva-de-São-João, ou com indutores moderados de CYP3A4/5, como efavirenz, nafcilina e etravirina, é contraindicada, uma vez que estes medicamentos podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de isavuconazol (consulte a seção CONTRAINDICAÇÕES).

A coadministração com indutores de CYP3A4/5 leves, como aprepitanto, prednisona e pioglitazona, pode resultar em diminuição leve a moderada dos níveis plasmáticos de isavuconazol; recomenda-se evitar a coadministração com indutores leves de CYP3A4/5, a menos que o benefício potencial seja considerado como excedendo o risco (consulte a seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A coadministração de doses elevadas de ritonavir (>200 mg duas vezes por dia) é contraindicada, uma vez que em doses elevadas o ritonavir pode induzir o CYP3A4/5 e diminuir as concentrações plasmáticas de isavuconazol (consulte a seção CONTRAINDICAÇÕES).

Possibilidade de Cresemba® afetar a exposição de outros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP3A4/5

O isavuconazol é um inibidor moderado de CYP3A4/5; a coadministração de Cresemba® com medicamentos que são substratos de CYP3A4/5 pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Medicamentos metabolizados por CYP2B6

Isavuconazol é um indutor fraco de CYP2B6; a coadministração de Cresemba® pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas dos substratos CYP2B6.

Medicamentos transportados por P-gp no intestino

O isavuconazol é um inibidor fraco da P-glicoproteína (P-gp); a coadministração com Cresemba® pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de substratos P-gp.

Medicamentos transportados pela Proteína de Resistência do Câncer de Mama (BCRP)

O isavuconazol é um inibidor in vitro de BCRP, podendo, portanto, aumentar as concentrações plasmáticas dos substratos BCRP. Recomenda-se precaução quando Cresemba® é coadministrado com substratos BCRP.

Medicamentos excretados por via renal através de proteínas de transporte

O isavuconazol é um inibidor suave do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2). A coadministração de Cresemba® com medicamentos que são substratos de OCT2 pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Substratos de uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT)

O isavuconazol é um inibidor fraco de UGT. A coadministração de Cresemba® com medicamentos que são substratos de UGT pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Tabela de interações

As interações entre o isavuconazol e os medicamentos coadministrados estão listadas na Tabela 11 (o aumento é indicado por “↑”, e a diminuição é indicada por “↓”), ordenadas por classe terapêutica.

Salvo indicação em contrário, os estudos detalhados na Tabela 11 foram realizados com a dose recomendada de Cresemba®.

Tabela 11. Interações

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeito nas concentrações de medicamento/Alteração de Média Geométrica (%) em AUC, C _{máx} (Modo de ação)	Recomendação com relação à coadministração
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (indutores fortes de CYP3A4/5)	As concentrações de isavuconazol podem diminuir (indução de CYP3A4/5) pela carbamazepina, fenitoína e barbitúricos de longa duração, como o fenobarbital).	A coadministração de Cresemba® e carbamazepina, fenitoína e barbitúricos de longa duração, tais como fenobarbital, é contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (indutor forte de CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{máx} : ↓ 75% (indução de CYP3A4/5)	A coadministração de Cresemba® e rifampicina é contraindicada.
Rifabutina (indutor forte de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução de CYP3A4/5)	A coadministração de Cresemba® e rifabutina é contraindicada.
Nafcilina (indutor moderado de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução de CYP3A4/5)	A coadministração de Cresemba® e nafcilina é contraindicada.
Claritromicina (inibidor forte de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição de CYP3A4/5)	Não é necessário ajuste da dose de Cresemba®; recomenda-se precaução, uma vez que as reações adversas aos medicamentos podem aumentar.
Antifúngicos		
Cetoconazol (inibidor forte de CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{máx} : ↑ 9% (inibição de CYP3A4/5)	A coadministração de Cresemba® e cetoconazol é contraindicada.

Medicamentos à base de plantas		
Erva-de-São-João (hipérico) (indutor forte de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução de CYP3A4)	A coadministração de Cresemba® e Erva-de-São-João é contraindicada.
Imunossuppressores		
Ciclosporina, sirolimo, tacrolimo (substratos de CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUCinf: ↑ 29% Cmáx: ↑ 6% Sirolimo: AUCinf: ↑ 84% Cmáx: ↑ 65% Tacrolimo: AUCinf: ↑ 125% Cmáx: ↑ 42% (inibição de CYP3A4)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Ciclosporina, sirolimo, tacrolimo: monitoramento dos níveis plasmáticos e ajuste apropriado da dose, se necessário.
Micofenolato de mofetila (MMF) (substrato UGT)	Ácido micofenólico (MPA, metabólito ativo): AUCinf: ↑ 35% Cmáx: ↓ 11% (inibição de UGT)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. MMF: o monitoramento de toxicidades relacionadas ao MPA é aconselhável.
Prednisona (substrato de CYP3A4)	Prednisolona (metabólito ativo): AUCinf: ↑ 8% Cmáx: ↓ 4% (inibição de CYP3A4) As concentrações de isavuconazol podem diminuir	A coadministração deve ser evitada, a menos que o benefício potencial seja considerado como superior ao risco.
Opioides		
Opiáceos de ação curta (Alfentanil, fentanil) (substrato CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de opiáceos de ação curta podem aumentar. (inibição de CYP3A4/5).	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Opiáceos de ação curta (alfentanil, fentanil): monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de toxicidade de drogas e redução de dose, se necessário.
Metadona (substrato CYP3A4/5, 2B6 e 2C9)	S-metadona (isômero opiáceo inativo) AUCinf: ↓ 35% Cmáx: ↑ 1% 40% de redução em meia-vida terminal R-metadona (isômero opiáceo inativo). AUCinf: ↓ 10% Cmáx: ↑ 4% (indução de CYP2B6)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Metadona: não é necessário ajuste da dose.

Anticancerígenos		
Alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina) (Substratos P-gp)	Não estudado. As concentrações de alcaloides de vinca podem aumentar. (inibição de P-gp)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Alcaloides de vinca: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de toxicidade de drogas e redução de dose, se necessário.
Ciclofosfamida (substrato CYP2B6)	Não estudado. As concentrações de ciclofosfamida podem diminuir. (indução de CYP2B6)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Ciclofosfamida: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de falta de eficácia e aumento da dose, se necessário.
Metotrexato (substratos de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUCinf: ↓ 3% Cmáx: ↓ 11% 7-hidroxi-metabólito: AUCinf: ↑ 29% Cmáx: ↑ 15% (Mecanismo desconhecido)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Metotrexato: não é necessário ajuste da dose.
Outros agentes anticâncer (Daunorubicina, doxorubicina, imatinibe, irinotecano, lapatinibe, mitoxantrona, topotecano) (substratos BCRP)	Não estudado. As concentrações de daunorubicina, doxorubicina, imatinibe, irinotecano, lapatinibe, mitoxantrona, topotecano podem aumentar. (inibição de BCRP)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Daunorubicina, doxorubicina, imatinibe, irinotecano, lapatinibe, mitoxantrona, topotecano: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de toxicidade de drogas e redução de dose, se necessário.
Antieméticos		
Aprepitanto (indutor fraco de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir. (indução de CYP3A4/5)	A coadministração deve ser evitada, a menos que o benefício potencial seja considerado como superando o risco.
Antidiabéticos		
Metformina (Substrato OCT1, OCT2 e MATE1)	Metformina: AUCinf: ↑ 52% Cmáx: ↑ 23% (inibição de OCT2)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Metformina: pode ser necessária redução da dose.
Repaglinida (substrato de CYP2C8 e OATP1B1)	Repaglinida: AUCinf: ↓ 8% Cmáx: ↓ 14%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Repaglinida: não é necessário ajuste da dose.
Anticoagulantes		
Etexilato de dabigatrana (substrato P-gp)	Não estudado. As concentrações de etexilato de dabigatrana podem aumentar. (inibição de P-gp).	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. O etexilato de dabigatrana possui um índice terapêutico estreito e deve ser monitorado, e a dose reduzida, se necessário.

Varfarina (Substrato CYP2C9)	S-varfarina AUCinf: ↑ 11% Cmáx: ↓ 12% R-varfarina AUCinf: ↑ 20% Cmáx: ↓ 7%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Varfarina: não é necessário ajuste da dose.
Agentes antirretrovirais		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (inibidores e substratos fortes CYP3A4/5)	Lopinavir: AUCtau: ↓ 27% Cmáx: ↓ 23% C _{mín} , ss: ↓ 16% Ritonavir: AUCtau: ↓ 31% Cmáx: ↓ 33% (Mecanismo desconhecido) Isavuconazol: AUCtau: ↑ 96% Cmáx: ↑ 74% (inibição de CYP3A4/5)	Não é necessário ajuste da dose de Cresemba®; recomenda-se precaução, uma vez que as reações adversas aos medicamentos podem aumentar. Lopinavir/ritonavir: não é necessário ajuste da dose para lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg a cada 12 horas, mas monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de falta de eficácia antiviral.
Ritonavir (em doses >200 mg a cada 12 horas) (indutor forte de CYP3A4/5)	Não estudado. Ritonavir em altas doses pode diminuir significativamente as concentrações de isavuconazol. (indução de CYP3A4/5)	A coadministração de Cresemba® e altas doses de ritonavir (>200 mg a cada 12 horas) é contraindicada.
Efavirenz (indutor moderado CYP3A4/5 e substrato CYP2B6)	Não estudado. As concentrações de efavirenz podem diminuir. (Indução de CYP2B6) As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução de CYP3A4/5)	A coadministração de Cresemba® e efavirenz é contraindicada.
Etravirina (indutor moderado de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente.	A coadministração de Cresemba® e etravirina é contraindicada.
Indinavir (inibidor e substrato fortes CYP3A4/5)	Indinavir: b AUCinf: ↓ 36% Cmáx: ↓ 52% (Mecanismo desconhecido) As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição de CYP3A4/5)	Não é necessário ajuste da dose de Cresemba®; recomenda-se precaução, uma vez que as reações adversas aos medicamentos podem aumentar. Indinavir: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de falta de eficácia antiviral e aumento da dose, se necessário.
Saquinavir (inibidor forte de CYP3A4)	Não estudado. As concentrações de saquinavir podem diminuir (conforme observado como lopinavir/ritonavir) ou aumentar (inibição CYP3A4). As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição de CYP3A4/5).	Não é necessário ajuste da dose de Cresemba®; recomenda-se precaução, uma vez que as reações adversas aos medicamentos podem aumentar. Saquinavir: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de toxicidade de drogas e / ou falta de eficácia antiviral e ajuste da dose se necessário

Outros inibidores de protease (por exemplo, amprenavir, nelfinavir) (inibidores e substratos fortes ou moderados CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de inibidor de protease podem diminuir (conforme observado como lopinavir/ritonavir) ou aumentar. (inibição de CYP3A4) As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição de CYP3A4/5).	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Inibidores de protease: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de toxicidade de drogas e / ou falta de eficácia antiviral e ajuste da dose, se necessário.
Outro NNRTI (por exemplo, delavirdina e nevirapina) (indutores e substratos CYP3A4/5 e 2B6)	Não estudado. As concentrações de NNRTI podem diminuir (indução por isavuconazol de CYP2B6) ou aumentar. (inibição de CYP3A4/5)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. NNRTIs: monitoramento cuidadoso de qualquer ocorrência de toxicidade de drogas e / ou falta de eficácia antiviral e ajuste da dose, se necessário.
Antiácidos		
Esomeprazol (Substrato de CYP2C19 e pH gástrico ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{máx} : ↑ 5%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Esomeprazol: não é necessário ajuste da dose.
Omeprazol (Substrato de CYP2C19 e pH gástrico ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{máx} : ↓ 23%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Omeprazol: não é necessário ajuste da dose.
Agentes diminuidores de lipídios		
Atorvastatina e outras estatinas (Substratos CYP3A4, por exemplo, sinvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Substratos CYP3A4/5 e / ou Substratos BCRP))	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{máx} : ↑ 3% Não foram estudadas outras estatinas. As concentrações de estatina podem aumentar. (inibição de CYP3A4/5 ou BCRP)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Com base nos resultados com atorvastatina, nenhum ajuste da dose de estatina é necessário. Recomenda-se o monitoramento de reações adversas típicas de estatinas.
Pioglitazona (indutor fraco de CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir. (indução de CYP3A4/5)	A coadministração deve ser evitada, a menos que o benefício potencial seja considerado como superando o risco.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Substrato P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{máx} : ↑ 33% (inibição de P-gp)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Digoxina: as concentrações de digoxina sérica devem ser monitoradas e utilizadas para titulação da dose de digoxina.
Contraceptivos orais		
Etinilestradiol e noretindrona (substratos de CYP3A4/5)	AUC _{inf} de etinilestradiol: ↑ 8% C _{máx} : ↑ 14% AUC _{inf} de noretindrona: ↑ 16% C _{máx} : ↑ 6%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Etinilestradiol e noretindrona: não é necessário ajuste da dose.
Antitussígenos		

Dextrometorfano (Substrato de CYP2D6)	Dextrometorfano: AUCinf: ↑ 18% Cmáx: ↑ 17% Dextrometorfano (metabólito ativo): AUCinf: ↑ 4% Cmáx: ↓ 2%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Dextrometorfano: não é necessário ajuste da dose.
Benzodiazepínicos		
Midazolam (substrato de CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUCinf: ↑ 103% Cmáx: ↑ 72% (inibição de CYP3A4)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Midazolam: monitoramento cuidadoso dos sinais e sintomas clínicos recomendados e redução da dose, se necessário.
Agente antigota		
Colchicina (Substrato P-gp)	Não estudado. As concentrações de colchicina podem aumentar. (inibição de P-gp)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. A colchicina possui um índice terapêutico estreito e deve ser monitorado, e a dose reduzida, se necessário.
Produtos naturais		
Cafeína (Substrato de CYP1A2)	Cafeína: AUCinf: ↑ 4% Cmáx: ↓ 1%	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Cafeína: não é necessário ajuste da dose.
Medicamentos que auxiliam na cessação ao tabagismo		
Bupropiona (substrato CYP2B6)	Bupropiona: AUCinf: ↓ 42% Cmáx: ↓ 31% (indução de CYP2B6)	Não é necessário ajuste na dose de Cresemba®. Bupropiona: aumento da dose, se necessário.

NNRTI = inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa; P-gp = glicoproteína-P.

a) % de diminuição dos valores médios de nível mínimo.

b) O indinavir só foi estudado após uma única dose de 400 mg de isavuconazol.

AUCinf = área sob a curva de concentração plasmática versus tempo, extrapolados para o infinito;

AUCtau = área sob a curva de concentração plasmática versus tempo durante o intervalo de 24 h em estado de equilíbrio; Cmáx = concentração plasmática máxima; Cmín, ss = níveis mínimos em estado de equilíbrio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Prazo de validade: 48 meses a partir da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Cresemba® pó liofilizado para solução para infusão.

Frasco contendo pó liofilizado de cor branca a amarela para infusão intravenosa após reconstituição com 5,0mL de água para injetáveis e posterior diluição com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de dextrose 5%. A

solução reconstituída deve ser um líquido claro, incolor a amarelado.

O prazo de validade de Cresemba® pó liofilizado para solução para infusão é de 48 meses quando armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Dose de ataque

A dose de ataque recomendada é um frasco após reconstituição e diluição (equivalente a 200 mg de isavuconazol) a cada 8 horas durante as primeiras 48 horas (6 administrações no total). Cresemba® deve ser administrado através de um filtro de linha por um tempo mínimo de 1 hora.

Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é um frasco após reconstituição e diluição (equivalente a 200 mg de isavuconazol) uma vez por dia, começando 12 a 24 horas após a última dose de ataque.

A duração do tratamento deve ser determinada pela resposta clínica (consulte a seção RESULTADOS DE EFICÁCIA), que seriam a ausência de sinais e sintomas (exemplo: febre). Devido ao perfil de pacientes sob risco de aspergilose e mucormicose, a resposta clínica dependerá do status imunológico dos pacientes, que frequentemente está comprometido devido à doença de base. Dados de segurança e eficácia de uso do isavuconazol por mais de 6 meses são limitados. Assim, o equilíbrio benefício-risco deve ser cuidadosamente considerado (consulte a seção RESULTADOS DE EFICÁCIA). A mediana de tempo de tratamento da aspergilose invasiva no Estudo SECURE foi de 45 dias. No tratamento da mucormicose no Estudo VITAL a duração mediana do tratamento foi de 102 dias para pacientes classificados como primários, 33 dias para refratários e 85 dias para intolerantes.

Troca do medicamento de via intravenosa para o medicamento de via oral

Cresemba® também está disponível em cápsulas duras contendo 100 mg de isavuconazol, equivalente a 186 mg de sulfato de isavuconazônio.

Com base na elevada biodisponibilidade oral (98%, consulte a seção FARMACOCINÉTICA), a mudança entre administração intravenosa e oral é apropriada quando clinicamente indicado.

O tratamento com Cresemba® deve ser acompanhado por um profissional de saúde. A interrupção do tratamento pode causar o reaparecimento da doença ou causar resistência ao medicamento.

Idosos

Não é necessário ajuste da dose para pacientes idosos; no entanto, a experiência clínica em pacientes idosos é limitada.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes com doença renal terminal (consulte a seção FARMACOCINÉTICA).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Classes A e B de Child-Pugh) (consulte as seções ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e FARMACOCINÉTICA).

Cresemba® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C). A utilização nestes pacientes não é recomendada, a menos que o benefício potencial seja considerado superior aos riscos. Consulte as seções ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, REAÇÕES ADVERSAS e FARMACOCINÉTICA.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Cresemba® em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Modo de usar

Uso intravenoso

Pó liofilizado para infusão

Precauções a serem tomadas antes de manipular ou administrar o medicamento

Cresemba® deve ser reconstituído e depois diluído para uma concentração correspondente a aproximadamente 0,8 mg/mL de isavuconazol antes da administração por infusão intravenosa durante um período mínimo de 1 hora para reduzir o risco de reações relacionadas com a infusão. A infusão deve ser administrada através de um conjunto de infusão com um filtro em linha com uma membrana microporosa feita de polietersulfona (PES) e com um tamanho de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

Cresemba® só deve ser administrado por via intravenosa.

Cresemba® 200 mg pó liofilizado para solução para infusão deve ser reconstituído e diluído antes da infusão.

Reconstituição

Um frasco do pó liofilizado para solução para infusão deve ser reconstituído por adição de 5 mL de água para injetáveis no frasco. O frasco deve ser agitado para dissolver completamente o pó. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para detectar partículas e descoloração. O concentrado reconstituído deve ser translúcido e sem partículas visíveis. Deve ser diluído antes da administração.

Diluição e administração

Após a reconstituição, todo o conteúdo do concentrado reconstituído deve ser removido do frasco e adicionado a uma bolsa de infusão contendo ao menos 250 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução de dextrose 50 mg/mL (5%). A solução de infusão contém aproximadamente 1,5 mg / mL de sulfato de isavuconazônio (correspondente a aproximadamente 0,8 mg de isavuconazol por mL). Após o concentrado reconstituído ser diluído, a solução diluída pode apresentar partículas finas brancas a translúcidas de isavuconazol, que não sedimentam (mas serão removidas por filtração em linha). A solução diluída na bolsa deve ser misturada suavemente, ou com movimentos circulares para minimizar a formação de partículas. Devem ser evitadas vibrações desnecessárias ou agitação vigorosa da solução. A solução para infusão deve ser administrada através de um conjunto de infusão com um filtro em linha (tamanho de poro de 0,2 µm a 1,2 µm) feito de polietersulfona (PES).

O isavuconazol não deve ser infundido na mesma linha ou cânula concomitantemente com outros produtos intravenosos.

A estabilidade química e física em uso após reconstituição e diluição foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C e 8°C, ou 6 horas à temperatura ambiente.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso antes da utilização são da responsabilidade do usuário e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Se possível, a administração intravenosa de isavuconazol deve ser concluída dentro de 6 horas após a reconstituição e diluição à temperatura ambiente. Caso não seja possível, a solução de infusão deve ser imediatamente refrigerada após a diluição, e a infusão deve ser concluída dentro de 24 horas.

Uma linha intravenosa existente deve ser lavada com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução de dextrose 50 mg/mL (5%).

Este medicamento é para uso único. Descarte os frascos parcialmente usados.

Qualquer medicamento não utilizado ou material de resíduos deve ser descartado de acordo com os regulamentos sanitários específicos.

Descarte do medicamento não usado ou vencido

Não descarte Cresemba® no lixo comum ou na rede coletora de esgoto. Leve a um posto de saúde ou farmácias que coletam medicamentos não utilizados. O descarte incorreto do medicamento pode poluir o meio ambiente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A frequência das reações adversas apresentada na Tabela 12 é baseada em dados de 403 pacientes com infecções fúngicas invasivas tratados com Cresemba® em estudos de fase 3.

As reações adversas mais frequentes associadas ao tratamento foram exames de enzimas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vômitos (5,5%), dispneia (3,2%), dor abdominal (2,7%), diarreia (2,7%), reação no local da injeção (2,2%), dor de cabeça (2,0%), hipocalemia (1,7%) e erupção cutânea (1,7%).

As reações adversas que mais frequentemente conduziram à descontinuação permanente do tratamento com Cresemba® foram: estado confusional (0,7%), insuficiência renal aguda (0,7%), aumento da bilirrubina no sangue (0,5%), convulsão (0,5%), dispneia (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiência respiratória (0,5%) e vômitos (0,5%).

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 12 apresenta reações adversas com isavuconazol no tratamento de infecções fúngicas invasivas, por Classes de Sistemas de Órgãos e frequência.

A frequência das reações adversas é definida como se segue: muito frequente ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); e rara ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 12. Resumo das reações adversas pela Classe de Sistema de Órgãos e frequências segundo terminologia MedDRA

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas de Drogas
Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático	
Raro	Neutropenia; Trombocitopenia ^; Pancitopenia; Leucopenia ^; Anemia ^
Distúrbios do Sistema Imunológico	
Raro	Hipersensibilidade^
Desconhecido	Reação anafilática*
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	
Comum	Hipocalemia; Diminuição do apetite
Raro	Hipomagnesemia; Hipoglicemia; Hipoalbuminemia; Desnutrição^
Distúrbios Psiquiátricos	
Comum	Delírio^#
Raro	Depressão; Insônia^
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Comum	Dor de cabeça; Sonolência
Raro	Convulsão^; Síncope; Tonturas; Parestesia^; Encefalopatia; Pré-síncope; Neuropatia periférica; Disgeusia;
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	
Raro	Vertigem
Distúrbios Cardíacos	
Raro	Fibrilação atrial; Taquicardia; Bradicardia^; Palpitações; Palpitação atrial: QT no Eletrocardiograma reduzido; Taquicardia supraventricular; Extrasístoles ventriculares; Extra-sístoles supraventriculares
Distúrbios Vasculares	
Comum	Tromboflebite^
Raro	Choque circulatório; Hipotensão
Distúrbios Respiratórios, Torácicos, e do Mediastino	
Comum	Dispneia^; Insuficiência respiratória aguda^
Raro	Broncoespasmo; Taquipneia; Hemoptise; Epistaxe
Distúrbios Gastrointestinais	
Comum	Vômitos; Diarreia, Náusea, Dor abdominal^;
Raro	Dispepsia; Constipação; Distensão abdominal
Distúrbios Hepatobiliares	
Comum	Enzimas hepáticas elevadas^#
Raro	Hepatomegalia, Hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comum	Erupção cutânea medicamentosa^; Prurido
Raro	Petéquias; Alopecia; Erupção de drogas; Dermatite^
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro	Dor nas costas
Distúrbios renais e urinários	

Comum	Insuficiência renal
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comum	Dores no peito [^] ; Fadiga; Reação no local da injeção [^]
Raro	Edema periférico [^] ; Mal-estar; Astenia

[^] Indica a ocorrência do agrupamento de termos preferenciais apropriados em um único conceito médico.

*Reação identificada no período pós-comercialização

Consulte a seção Descrição das reações adversas selecionadas abaixo

Descrição das reações adversas selecionadas

O delírio inclui reações de estado confusional.

A elevação dos exames de enzimas hepáticas inclui eventos de aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina do sangue, aumento da bilirrubina no sangue, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento da gamaglutamiltransferase, aumento da enzima hepática, função hepática anormal, hiperbilirrubinemia, exame de função hepática anormal e aumento das transaminases.

Reações adversas observada no período pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram notificadas durante estudos clínicos e/ou uso em comercialização, como pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$):

- Doenças do sangue e do sistema linfático: neutropenia, trombocitopenia, anemia;
- Perturbações gerais e alterações no local de administração: astenia
- Metabolismo e distúrbios nutricionais: desnutrição;
- Distúrbios do Sistema Nervoso: tontura
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: hemoptise, epistaxe;
- Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção medicamentosa;
- Vasculopatias: colapso circulatório.

Eventos laboratoriais

Em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado, de 516 pacientes com doença fúngica invasiva causada por espécies de *Aspergillus* ou outros fungos filamentosos, foram relatadas transaminases hepáticas elevadas (alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase) $> 3 \times$ Limite Superior da Normalidade (ULN) no final do tratamento do estudo em 4,4% dos pacientes que receberam Cresemba®. Elevações marcadas de transaminases hepáticas $> 10 \times$ ULN desenvolvidas em 1,2% dos pacientes recebendo isavuconazol.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Sintomas relatados mais frequentemente em doses supra terapêuticas de Cresemba® (equivalentes a 600 mg/dia de isavuconazol) avaliados em um estudo QT quando comparado ao grupo de dose terapêutica (equivalente a 200 mg / dia de isavuconazol) incluíram cefaleia, tontura, parestesia, sonolência, distúrbio de atenção, disgeusia, boca seca, diarreia, hipoestesia oral, vômitos, ondas de calor, ansiedade, inquietação, palpitações, taquicardia, fotofobia e artralgia.

Tratamento da superdose

O isavuconazol não é removido por hemodiálise. Não existe um antídoto específico para o isavuconazol. Em caso de superdose, deve ser instituído tratamento de suporte.

Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Farm. Resp.: Gladys Tiemi Morishita Silva – CRF/SP 48.054

Reg. M.S. 1.2576.0030.001-5

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC
Bloomington, IN, Estados Unidos da América

Embalado por:

Selenin S.A., Canelones, Uruguai

Importado e distribuído por:

United Medical Ltda.
Av. dos Imarés, 401
CEP 04085-000 São Paulo, SP Brasil
CNPJ nº 68.949.239/0001-46 Empresa Brasileira
www.unitedmedical.com.br
SAC 0800-770-5180

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/07/2023



Cresemba® é marca registrada de Basilea Pharmaceutica

 **United Medical**
Uma companhia GBT

SmPC_V170123

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2019	2570274/19-2	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	03/05/2018	0351719/18-5	Registro de Medicamento Novo – Doença Rara	14/10/2019		VPS	200mg Pó Sol Inj
06/02/2020	0377171207	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	200mg Pó Sol Inj
11/08/2020	2673648209	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/3/2020	0685989205	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	27/7/2020	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	200mg Pó Sol Inj
23/02/2021	0725924217	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS VigiMed III Dizeres Legais	VPS	200mg Pó Sol Inj
28/09/2021	3829667213	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Microbiologia	VPS	200mg Pó Sol Inj
27/09/2022	4750013/22-6	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200mg Pó Sol Inj
07/07/2023	-	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (propriedades farmacodinâmicas) 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200mg Pó Sol Inj