

1. NOME DO MEDICAMENTO

CRESEMBA 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de isavuconazol (sob a forma de 372,6 mg de sulfato de isavuconazónio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão

Pó branco a amarelo

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CRESEMBA é indicado para doentes com idade igual ou superior a 1 ano, para o tratamento de

- aspergilose invasiva
- mucormicose em doentes para os quais a anfotericina B não é adequada (ver secções 4.4 e 5.1)

Deve ser tida em consideração a orientação oficial relativa ao uso apropriado de agentes antifúngicos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Poderá ser instituída uma terapêutica precoce direcionada (terapêutica preventiva ou orientada pelo diagnóstico) enquanto se aguarda a confirmação da doença através de testes de diagnóstico específicos. Contudo, assim que esses resultados sejam disponibilizados, a terapêutica antifúngica deve ser ajustada em conformidade.

É fornecida informação detalhada sobre as recomendações posológicas na tabela seguinte:

Tabela 1 Recomendações posológicas

	Dose de carga (a cada 8 horas durante as primeiras 48 horas)¹	Dose de manutenção (uma vez por dia)²
Adultos	200 mg de isavuconazol (um frasco para injetáveis) ³	200 mg de isavuconazol (um frasco para injetáveis) ³
Doentes pediátricos com idade entre 1 ano e menos de 18 anos		
Peso corporal ≥ 37 kg	200 mg de isavuconazol (um frasco para injetáveis) ³	200 mg de isavuconazol (um frasco para injetáveis) ³
Peso corporal < 37 kg	5,4 mg/kg de isavuconazol	5,4 mg/kg de isavuconazol
¹ Seis administrações no total.		
² Dose de manutenção: com início 12 a 24 horas após a última dose de carga.		
³ Após reconstituição e diluição.		

O máximo de qualquer dose individual, quer seja de carga ou de manutenção diária, que pode ser administrado a qualquer doente pediátrico é de 200 mg de isavuconazol.

A duração da terapia deve ser determinada pela resposta clínica (ver secção 5.1).

Para o tratamento de longo prazo, com duração superior a 6 meses, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente ponderada (ver secções 5.1 e 5.3).

Mudança para isavuconazol oral

CRESEMBA está disponível sob a forma de cápsulas contendo 100 mg e 40 mg de isavuconazol.

Com base na elevada biodisponibilidade oral (98%, ver secção 5.2), a mudança da administração intravenosa para a administração oral é apropriada quando for clinicamente indicada. Para recomendações posológicas detalhadas, consulte a secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de CRESEMBA 40 mg e 100 mg cápsulas.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes idosos; contudo, a experiência clínica em doentes idosos é limitada.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes adultos com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 5.2).

Não pode ser feita qualquer recomendação posológica para doentes pediátricos com compromisso renal, uma vez que não existem dados relevantes disponíveis.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes adultos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh Classes A e B) (ver secções 4.4 e 5.2).

O isavuconazol não foi estudado em doentes adultos com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C). A utilização nestes doentes não é recomendada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevaleçam sobre os riscos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Não pode ser feita qualquer recomendação posológica para doentes pediátricos com compromisso hepático, uma vez que não existem dados relevantes disponíveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia do isavuconazol em doentes pediátricos com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas.

Modo de administração

Via intravenosa.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

CRESEMBA tem de ser reconstituído e depois diluído para uma concentração correspondente a um intervalo de cerca de 0,4 mg/ml a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes da administração por perfusão intravenosa ao longo de, pelo menos, 1 hora, a fim de reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão. Devem ser evitadas concentrações superiores, uma vez que estas podem causar irritação no local de perfusão. A perfusão tem de ser administrada por meio de um conjunto de perfusão com um filtro interno com uma membrana microporosa feita de polietersulfona (PES) e com um diâmetro dos poros entre 0,2 µm e 1,2 µm. CRESEMBA só pode ser administrado como perfusão intravenosa.

Para instruções detalhadas acerca da reconstituição e diluição de CRESEMBA antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante com cetoconazol (ver secção 4.5).

Administração concomitante com dose elevada de ritonavir (>200 mg a cada 12 horas) (ver secção 4.5).

Administração concomitante com indutores fortes do CYP3A4/5, como a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de ação prolongada (por ex., fenobarbital), fenitoína e hipericão, ou com indutores moderados do CYP3A4/5, como o efavirenz, nafcilina e etravirina (ver secção 4.5).

Doentes com síndrome do QT curto familiar (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

A hipersensibilidade ao isavuconazol pode resultar em reações adversas, tais como: reação anafilática, hipotensão, falência respiratória, dispneia, erupção medicamentosa, prurido e erupção cutânea (ver secção 4.8). No caso de reação anafilática, o isavuconazol deve ser descontinuado imediatamente e deve ser iniciado tratamento médico apropriado.

Deve proceder-se com cuidado ao prescrever isavuconazol a doentes com hipersensibilidade a outros agentes antifúngicos azólicos.

Reações relacionadas com a perfusão

Durante a administração intravenosa de isavuconazol, foram comunicadas reações relacionadas com a perfusão, incluindo hipotensão, dispneia, tontura, parestesia, náusea e cefaleia (ver secção 4.8). A perfusão deve ser interrompida no caso de ocorrência destas reações.

Reações adversas cutâneas graves

Durante o tratamento com agentes antifúngicos azólicos foram comunicadas reações adversas cutâneas graves, tais como a síndrome de Stevens-Johnson. Se um doente desenvolver uma reação cutânea grave, a administração de CRESEMBA deve ser interrompida.

Cardiovascular

Encurtamento do intervalo QT

O isavuconazol está contraindicado em doentes com síndrome do QT curto familiar (ver secção 4.3). Num estudo do intervalo QT em indivíduos humanos saudáveis, o isavuconazol encurtava o intervalo QTc de forma relacionada com a concentração. Para o regime de dosagem de 200 mg, a diferença da média dos mínimos quadrados (MMQ) em relação ao placebo foi de 13,1 ms 2 horas após a dose [IC 90%: 17,1; 9,1 ms]. O aumento da dose para 600 mg resultou numa diferença da MMQ em relação ao placebo de 24,6 ms 2 horas após a dose [IC 90%: 28,7; 20,4 ms].

É necessária precaução ao prescrever isavuconazol a doentes que tomem outros medicamentos conhecidos por diminuírem o intervalo QT, como a rufinamida.

Transaminases hepáticas elevadas ou hepatite

Foram comunicadas transaminases hepáticas elevadas em estudos clínicos (ver secção 4.8). As elevações das transaminases hepáticas raramente exigiram a interrupção do tratamento com isavuconazol. A monitorização das enzimas hepáticas deve ser considerada, como clinicamente indicada. Foram notificados casos de hepatite com agentes antifúngicos da classe dos azóis incluindo o isavuconazol.

Compromisso hepático grave

O isavuconazol não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C). A utilização nestes doentes não é recomendada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevaleçam sobre os riscos. A potencial toxicidade do medicamento deve ser cuidadosamente monitorizada nestes doentes (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Utilização concomitante com outros medicamentos

Inibidores do CYP3A4/5

O cetoconazol está contraindicado (ver secção 4.3). Relativamente ao inibidor forte do CYP3A4 lopinavir/ritonavir, foi observado um aumento de duas vezes na exposição ao isavuconazol. Relativamente a outros inibidores fortes do CYP3A4/5, pode ser esperado um efeito menos pronunciado. Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol quando administrado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A4/5, contudo recomenda-se precaução, pois podem aumentar as reações adversas aos medicamentos (ver secção 4.5).

Indutores do CYP3A4/5

A administração concomitante com indutores ligeiros do CYP3A4/5, tais como o aprepitant, a prednisona e a pioglitazona, pode resultar em diminuições ligeiras a moderadas dos níveis plasmáticos do isavuconazol; a administração concomitante com indutores ligeiros do CYP3A4/5 deve ser evitada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevalecem sobre os riscos (ver secção 4.5).

Substratos do CYP3A4/5 incluindo imunossupressores

O isavuconazol pode ser considerado um inibidor moderado do CYP3A4/5, e a exposição sistémica a medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 pode ser aumentada aquando da administração concomitante com isavuconazol. A utilização concomitante de isavuconazol com substratos do CYP3A4, tais como os imunossupressores tacrolímus, sirolímus ou ciclosporina pode aumentar a exposição sistémica a estes medicamentos. Poderá ser necessário proceder à monitorização apropriada do medicamento terapêutico e ao ajuste da dose durante a administração concomitante (ver secção 4.5).

Substratos do CYP2B6

O isavuconazol é um indutor do CYP2B6. A exposição sistémica a medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 pode ser reduzida aquando da administração concomitante com isavuconazol. Por conseguinte, recomenda-se precaução quando forem administrados concomitantemente com isavuconazol substratos do CYP2B6, especialmente medicamentos de índice terapêutico estreito como a ciclofosfamida. A utilização do substrato de CYP2B6 efavirenz com isavuconazol é contraindicada porque o efavirenz é um indutor moderado do CYP3A4/5 (ver secção 4.3).

Substratos da P-gp

O isavuconazol pode aumentar a exposição de medicamentos que sejam substratos da P-gp. Pode ser necessário proceder ao ajuste da dose dos medicamentos substratos da P-gp, especialmente medicamentos com um índice terapêutico estreito como a digoxina, a colquicina e o dabigatranó etexilato, aquando da administração concomitante com isavuconazol (ver secção 4.5).

Limitações dos dados clínicos

Os dados clínicos relativos ao isavuconazol no tratamento da mucormicose são limitados a um ensaio clínico prospetivo não controlado, realizado com 37 doentes adultos com mucormicose comprovada ou provável, que receberam isavuconazol ou como tratamento primário ou porque o tratamento com outros antifúngicos (predominantemente a anfotericina B) não era apropriado.

Para espécies de *Mucorales* individuais, os dados de eficácia clínica são muito limitados, muitas vezes a um ou dois doentes (ver secção 5.1). Dados de suscetibilidade estavam disponíveis em apenas um pequeno subconjunto de casos. Estes dados indicaram que as concentrações de isavuconazol necessárias para a inibição *in vitro* são muito variáveis entre géneros/espécies na ordem dos *Mucorales*, e geralmente mais elevadas do que as concentrações necessárias para inibir espécies de *Aspergillus*. É importante referir que não foi realizado nenhum estudo de determinação da dose na mucormicose e os doentes receberam uma dose de isavuconazol igual à utilizada no tratamento da aspergilose invasiva.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de medicamentos afetarem a farmacocinética do isavuconazol

O isavuconazol é um substrato do CYP3A4 e do CYP3A5 (ver secção 5.2). A administração concomitante de medicamentos inibidores do CYP3A4 e/ou do CYP3A5 pode aumentar as concentrações plasmáticas do isavuconazol. A administração concomitante de medicamentos indutores do CYP3A4 e/ou do CYP3A5 pode reduzir as concentrações plasmáticas do isavuconazol.

Medicamentos que inibem o CYP3A4/5

A administração concomitante de isavuconazol com o inibidor forte do CYP3A4/5 cetoconazol é contraindicada, uma vez que este medicamento pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas do isavuconazol (ver secções 4.3 e 4.5).

Relativamente ao inibidor forte do CYP3A4 lopinavir/ritonavir, foi observado um aumento de duas vezes na exposição ao isavuconazol. Para outros inibidores fortes do CYP3A4, como a claritromicina, o indinavir e o saquinavir, é de esperar um efeito menos pronunciado, com base na respetiva potência relativa. Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol quando administrado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A4/5, contudo recomenda-se precaução, pois podem aumentar as reações adversas aos medicamentos (ver secção 4.4).

Não se justifica qualquer ajuste de dose para os inibidores moderados a ligeiros do CYP3A4/5.

Medicamentos que induzem o CYP3A4/5

A administração concomitante de isavuconazol com indutores potentes do CYP3A4/5, como a rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de ação prolongada (por ex., fenobarbital), fenitoína e hipericão, ou com indutores moderados do CYP3A4/5, como o efavirenz, nafcilina e etravirina, é contraindicada, uma vez que estes medicamentos podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas do isavuconazol (ver secção 4.3).

A administração concomitante com indutores ligeiros do CYP3A4/5, tais como o aprepitant, a prednisona e a pioglitazona, pode resultar em diminuições ligeiras a moderadas dos níveis plasmáticos do isavuconazol; a administração concomitante com indutores ligeiros do CYP3A4/5 deve ser evitada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevaleçam sobre os riscos (ver secção 4.4).

A administração concomitante com uma dose elevada de ritonavir (>200 mg duas vezes por dia) é contraindicada, uma vez que as doses elevadas de ritonavir podem induzir o CYP3A4/5 e reduzir as concentrações plasmáticas do isavuconazol (ver secção 4.3).

Potencial do isavuconazol afetar os níveis de exposição de outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4/5

O isavuconazol é um inibidor moderado do CYP3A4/5; a administração concomitante de isavuconazol com medicamentos substratos do CYP3A4/5 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2B6

O isavuconazol é um indutor ligeiro do CYP2B6; a administração concomitante de isavuconazol pode resultar na redução das concentrações plasmáticas dos substratos do CYP2B6.

Medicamentos transportados pela P-gp no intestino

O isavuconazol é um inibidor ligeiro da P-glicoproteína (P-gp); a administração concomitante com isavuconazol pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas dos substratos da P-gp.

Medicamentos transportados pela BCRP

O isavuconazol é um inibidor *in vitro* da BCRP, pelo que pode haver um aumento das concentrações plasmáticas dos substratos da BCRP. Recomenda-se precaução aquando da administração concomitante de isavuconazol com substratos da BCRP.

Medicamentos excretados pelos rins através das proteínas de transporte

O isavuconazol é um inibidor ligeiro do transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2). A administração concomitante de isavuconazol com medicamentos substratos do OCT2 pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Substratos da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)

O isavuconazol é um inibidor ligeiro da UGT. A administração concomitante de isavuconazol com medicamentos substratos da UGT pode resultar no aumento ligeiro das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Tabela de interações

As interações entre o isavuconazol e medicamentos administrados concomitantemente estão enumeradas na Tabela 2 (o aumento é indicado por “↑”, e a diminuição é indicada por “↓”), ordenadas por classe terapêutica. Salvo indicação em contrário, os estudos detalhados na Tabela 2 foram realizados em adultos com a dose recomendada de isavuconazol.

Tabela 2 Interações

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (indutores fortes do CYP3A4/5)	As concentrações de isavuconazol podem diminuir (indução do CYP3A pela carbamazepina, fenitoína e barbitúricos de ação prolongada como o fenobarbital).	A administração concomitante de isavuconazol e carbamazepina, fenitoína e barbitúricos de ação prolongada como o fenobarbital é contraindicada.

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
<i>Antibacterianos</i>		
Rifampicina (indutor forte do CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e rifampicina é contraindicada.
Rifabutina (indutor forte do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e rifabutina é contraindicada.
Nafcilina (indutor moderado do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e nafcilina é contraindicada.
Claritromicina (inibidor forte do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol; recomenda-se precaução, pois podem aumentar as reações adversas ao medicamento.
<i>Antifúngicos</i>		
Cetoconazol (inibidor forte do CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (inibição do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e cetoconazol é contraindicada.
<i>Medicamentos à base de plantas</i>		
Hipericão (indutor forte do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução do CYP3A4)	A administração concomitante de isavuconazol e hipericão é contraindicada.
<i>Imunossupressores</i>		
Ciclosporina, sirolímus, tacrolímus (substratos do CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolímus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolímus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (inibição do CYP3A4)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Ciclosporina, sirolímus, tacrolímus: monitorização dos níveis plasmáticos e ajuste da dose, se necessário.
Micofenolato de mofetil (MMF) (substrato da UGT)	Ácido micofenólico (MPA, metabolito ativo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. MMF: é recomendada a monitorização de toxicidades

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
	(inibição da UGT)	associadas ao MPA.
Prednisona (substrato do CYP3A4)	Prednisolona (metabolito ativo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (inibição do CYP3A4) As concentrações de isavuconazol podem diminuir. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante deve ser evitada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevalecem sobre os riscos.
Opióides		
Opiáceos de curta duração (alfentanilo, fentanilo) (substrato do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações dos opiáceos de curta duração podem aumentar. (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Opiáceos de curta duração (alfentanilo, fentanilo): monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e redução da dose, se necessário.
Metadona (substrato do CYP3A4/5, 2B6 e 2C9)	S-metadona (isómero opiáceo inativo) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% de redução em semivida terminal R-metadona (isómero opiáceo ativo). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (indução do CYP2B6)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Metadona: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Anticancerígenos		
Alcaloides da vinca (vincristina, vinblastina) (substratos da P-gp)	Não estudado. As concentrações dos alcaloides da vinca podem aumentar. (inibição da P-gp)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Alcaloides da vinca: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e redução da dose, se necessário.
Ciclofosfamida (substrato do CYP2B6, CYP3A4)	Não estudado. Os metabolitos ativos da ciclofosfamida podem aumentar ou diminuir. (indução do CYP2B6, inibição do CYP3A4)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Ciclofosfamida: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de falta de eficácia ou aumento da toxicidade e ajuste da dose, se necessário.

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
Metotrexato (substrato da BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconhecido)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Metotrexato: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Outros agentes anticancerígenos (daunorrubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecano, lapatinib, mitoxantrona, topotecano) (substratos da BCRP)	Não estudado. As concentrações de daunorrubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecano, lapatinib, mitoxantrona e topotecano podem aumentar. (inibição da BCRP)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Daunorrubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecano, lapatinib, mitoxantrona ou topotecano: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e redução da dose, se necessário.
Antieméticos		
Aprepitant (indutor ligeiro do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante deve ser evitada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevalecem sobre os riscos.
Antidiabéticos		
Metformina (substrato do OCT1, OCT2 e MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (inibição do OCT2)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Metformina: pode ser necessária a redução a dose.
Repaglinida (substrato do CYP2C8 e OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Repaglinida: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Pioglitazona (indutor ligeiro do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante deve ser evitada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevalecem sobre os riscos.
Anticoagulantes		
Dabigatranato etexilato (substrato da P-gp)	Não estudado. As concentrações de dabigatranato etexilato podem aumentar. (inibição da P-gp)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. O dabigatranato etexilato tem um índice terapêutico estreito e deve ser monitorizado, procedendo-se à redução da dose, se necessário.
Varfarina (substrato do CYP2C9)	S-varfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-varfarina AUC _{inf} : ↑ 20%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Varfarina: não é necessário qualquer ajuste da dose.

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
	C _{max} : ↓ 7%	
Agentes antirretrovirais		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (inibidores fortes e substratos do CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconhecido) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol; recomenda-se precaução, pois podem aumentar as reações adversas ao medicamento. Lopinavir/ritonavir: não é necessário qualquer ajuste da dose para lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg a cada 12 horas, mas os doentes devem ser monitorizados para qualquer ocorrência de falta de eficácia antiviral.
Ritonavir (a doses >200 mg a cada 12 horas) (indutor forte do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente com doses elevadas de ritonavir. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e doses elevadas de ritonavir (>200 mg a cada 12 horas) é contraindicada.
Efavirenz (indutor moderado do CYP3A4/5 e substrato do CYP2B6)	Não estudado. As concentrações de efavirenz podem diminuir. (indução do CYP2B6) As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e efavirenz é contraindicada.
Etravirina (indutor moderado do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de isavuconazol podem diminuir significativamente. (indução do CYP3A4/5)	A administração concomitante de isavuconazol e etravirina é contraindicada.
Indinavir (inibidor forte e substrato do CYP3A4/5)	Indinavir: ^b AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanismo desconhecido) As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol; recomenda-se precaução, pois podem aumentar as reações adversas ao medicamento. Indinavir: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de falta de eficácia antiviral e aumento da dose, se necessário.

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
Saquinavir (inibidor forte do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações de saquinavir da protease podem diminuir (tal como observado com o lopinavir/ritonavir) ou aumentar. (inibição do CYP3A4) As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol; recomenda-se precaução, pois podem aumentar as reações adversas ao medicamento. Saquinavir: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou falta de eficácia antiviral, e ajuste da dose, se necessário.
Outros inibidores da protease (por ex., fosamprenavir) (substratos e inibidores fortes ou moderados do CYP3A4/5)	Não estudado. As concentrações do inibidor da protease podem diminuir (tal como observado com o lopinavir/ritonavir) ou aumentar. (inibição do CYP3A4) As concentrações de isavuconazol podem aumentar. (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Inibidores da protease: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou falta de eficácia antiviral, e ajuste da dose, se necessário.
Outros NNRTI (por ex., nevirapina) (indutores e substratos do CYP3A4/5 e 2B6)	Não estudado. As concentrações dos NNRTI podem diminuir (indução do CYP2B6 pelo isavuconazol) ou aumentar. (inibição do CYP3A4/5)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. NNRTI: monitorização cuidadosa de qualquer ocorrência de toxicidade medicamentosa e/ou falta de eficácia antiviral, e ajuste da dose, se necessário.
Antiácidos		
Esomeprazol (substrato do CYP2C19 e pH gástrico↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Esomeprazol: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Omeprazol (substrato do CYP2C19 e pH gástrico↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Omeprazol: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Antidislipídicos		
Atorvastatina e outras estatinas (substratos do CYP3A4, por ex., sinvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (substratos do CYP3A4/5 e/ou BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Não foram estudadas outras estatinas. As concentrações das estatinas podem aumentar. (inibição do CYP3A4/5 ou BCRP)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Com base nos resultados com a atorvastatina, não é necessário qualquer ajuste da dose das estatinas. Recomenda-se a monitorização de reações adversas típicas das estatinas.
Antiarrítmicos		

Medicamento administrado concomitantemente por área terapêutica	Efeitos nas concentrações do medicamento/ Variação da Média Geométrica (%) na AUC, C_{max} (Modo de ação)	Recomendação relativa à administração concomitante
Digoxina (substrato da P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (inibição da P-gp)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Digoxina: as concentrações da digoxina sérica devem ser monitorizadas e utilizadas para titulação da dose de digoxina.
Contraceptivos orais		
Etinilestradiol e noretindrona (substratos do CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindrona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Etinilestradiol e noretindrona: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Antitússicos		
Dextrometorfano (substrato do CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrorfano (metabolito ativo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Dextrometorfano: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Benzodiazepinas		
Midazolam (substrato do CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (inibição do CYP3A4)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Midazolam: recomenda-se a monitorização cuidadosa de sinais clínicos e sintomas, e a redução da dose, se necessário.
Agente antiagotoso		
Colquicina (substrato da P-gp)	Não estudado. As concentrações de colquicina podem aumentar. (inibição da P-gp)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. A colquicina tem um índice terapêutico estreito e deve ser monitorizada, procedendo-se à redução da dose, se necessário.
Produtos naturais		
Cafeína (substrato do CYP1A2)	Cafeína: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Cafeína: não é necessário qualquer ajuste da dose.
Adjuvantes na cessação dos hábitos tabágicos		
Bupropiom (substrato do CYP2B6)	Bupropiom: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (indução do CYP2B6)	Não é necessário qualquer ajuste da dose de isavuconazol. Bupropiom: aumentar a dose, se necessário.

NNRTI, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de redução dos valores de nível mínimo médios

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

AUC_{inf} = área sob a curva da concentração no plasma vs. tempo extrapolada ao infinito; AUC_{tau} = área sob a curva de concentração no plasma vs. tempo durante o intervalo de 24 horas num estado estacionário; C_{max} = pico de concentração no plasma; C_{min,ss} = níveis mínimos num estado estacionário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de CRESEMBA em mulheres grávidas são inexistentes. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido.

CRESEMBA não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto em doentes com infeções fúngicas graves ou potencialmente fatais, nas quais o isavuconazol poderá ser utilizado se os benefícios antecipados prevalecerem sobre os possíveis riscos para o feto.

Mulheres com potencial para engravidar

CRESEMBA não é recomendado para mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram a excreção do isavuconazol/metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Não é de excluir um possível risco para recém-nascidos e lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com CRESEMBA.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito do isavuconazol na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram diminuição da fertilidade em ratos macho ou fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O isavuconazol tem um potencial moderado de influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem evitar conduzir ou utilizar máquinas se tiverem sintomas de estado confusional, sonolência, síncope e/ou tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento em adultos foram valores elevados dos testes químicos ao fígado (7,9%), náuseas (7,4%), vômitos (5,5%), dispneia (3,2%), dor abdominal (2,7%), diarreia (2,7%), reações no local da injeção (2,2%), cefaleia (2,0%), hipocalcemia (1,7%) e erupção cutânea (1,7%).

As reações adversas que, com mais frequência, levaram à interrupção do tratamento com isavuconazol em adultos foram estado confusional (0,7%), compromisso renal agudo (0,7%), aumento da bilirrubina no sangue (0,5%), convulsão (0,5%), dispneia (0,5%), epilepsia (0,5%), falência respiratória (0,5%) e vômitos (0,5%).

Tabela com lista de reações adversas

A Tabela 3 apresenta as reações adversas ao isavuconazol no tratamento de infeções fúngicas invasivas em adultos, por Sistema de Classes de Órgãos e frequência.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Tabela 3 Resumo das reações adversas por Sistema de Classes de Órgãos MedDRA e por frequência

Sistema de Classes de Órgãos	Reações Adversas ao Medicamento
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Pouco frequentes	Neutropenia; Trombocitopenia [^] ; Pancitopenia; Leucopenia [^] ; Anemia [^]
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade [^]
Desconhecida	Reação anafilática*
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Hipocalemia; Apetite diminuído
Pouco frequentes	Hipomagnesemia; Hipoglicemia; Hipoalbuminemia; Malnutrição [^] ; Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Delírio ^{^#}
Pouco frequentes	Depressão; Insónia [^]
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Cefaleia; Sonolência
Pouco frequentes	Convulsão [^] ; Síncope; Tontura; Parestesia [^] ; Encefalopatia; Pré-síncope; Neuropatia periférica; Disgeusia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Fibrilação auricular; Taquicardia; Bradicardia [^] ; Palpitações; Flutter auricular; Intervalo QT curto no eletrocardiograma; Taquicardia supraventricular; Extrassístoles ventriculares; Extrassístoles supraventriculares
Vasculopatias	
Frequentes	Tromboflebite [^]
Pouco frequentes	Colapso circulatório; Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Dispneia [^] ; Falência respiratória aguda [^]
Pouco frequentes	Broncospasmo; Taquipneia; Hemoptise; Epistaxe

Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Vómitos; Diarreia; Náuseas; Dor abdominal [^]
Pouco frequentes	Dispepsia; Obstipação; Distensão abdominal
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Valores elevados dos testes químicos ao fígado ^{^#}
Pouco frequentes	Hepatomegalia; Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	Erupção cutânea [^] ; Prurido
Pouco frequentes	Petéquias; Alopecia; Erupção medicamentosa; Dermatite [^]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	Dor lombar
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	Compromisso renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Dor torácica [^] ; Fadiga; Reação no local da injeção [^]
Pouco frequentes	Edema periférico [^] ; Mal-estar geral; Astenia

[^] Indica que ocorreu o agrupamento de termos preferidos apropriados num único conceito médico.

* RAM identificada no período pós-comercialização.

Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Delírio inclui reações de estado confusional.

Os valores elevados dos testes químicos ao fígado incluem eventos de aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da bilirrubina no sangue, aumento da desidrogenase láctica no sangue, aumento da gamaglutamiltransferase, aumento da enzima hepática, função hepática anormal, hiperbilirrubinemia, teste de função hepática anormal e aumento das transaminases.

Efeitos laboratoriais

Num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e com controlo ativo, realizado com 516 doentes com doença fúngica invasiva causada por uma espécie de *Aspergillus* ou outro fungo filamentosos, foi comunicado um nível elevado de transaminases no fígado (alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase) superior a 3 vezes o limite superior do normal (ULN) no final do tratamento do ensaio em 4,4% dos doentes que receberam isavuconazol. Aumentos acentuados das transaminases hepáticas, superiores a 10 vezes o ULN, desenvolveram-se em 1,2% dos doentes tratados com isavuconazol.

População pediátrica

A segurança clínica do isavuconazol foi avaliada em 77 doentes pediátricos que receberam, pelo menos, uma dose oral ou intravenosa de isavuconazol. Estes incluíram 46 doentes pediátricos que receberam uma dose única de isavuconazol e que também receberam outros antifúngicos para profilaxia e 31 doentes com suspeita ou confirmação de aspergilose invasiva ou mucormicose que receberam isavuconazol como terapêutica primária até 181 dias. Globalmente, o perfil de segurança do isavuconazol na população pediátrica foi semelhante ao dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas referidos com doses supraterapêuticas de isavuconazol (equivalente a 600 mg de isavuconazol por dia), avaliados num estudo de QT, com maior frequência do que no grupo da dose terapêutica (equivalente a 200 mg de isavuconazol por dia) incluíram: cefaleia, tontura, parestesia, sonolência, perturbação da atenção, disgeusia, boca seca, diarreia, hipoestesia oral, vómitos, afrontamentos, ansiedade, agitação, palpitações, taquicardia, fotofobia e artralgia.

Gestão da sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivado triazólico e tetrazólico, código ATC: J02AC05.

Mecanismo de ação

O isavuconazol é a parte ativa formada após a administração oral ou intravenosa de sulfato de isavuconazónio (ver secção 5.2).

O isavuconazol demonstra um efeito fungicida ao bloquear a síntese do ergosterol, um componente fundamental da membrana celular fúngica, através da inibição da enzima 14-alfa-lanosterol demetilase, dependente do citocromo P-450, responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol. Isto resulta numa acumulação de precursores esteróis metilados e numa perda de ergosterol da membrana celular, enfraquecendo assim a estrutura e a 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 (CIM) (AUC/CIM). Não foi possível estabelecer nenhuma correlação clara entre a concentração inibitória mínima (CIM) *in vitro* e a resposta clínica para as diferentes espécies (*Aspergillus* e *Mucorales*).

As concentrações de isavuconazol necessárias para inibir as espécies de *Aspergillus* e os géneros/espécies da ordem *Mucorales in vitro* foram variáveis. Geralmente, as concentrações de isavuconazol necessárias para inibir *Mucorales* são superiores às necessárias para inibir a maioria das espécies de *Aspergillus*.

Foi demonstrada eficácia clínica contra as seguintes espécies de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* (ver mais abaixo).

Mecanismo(s) de resistência

A suscetibilidade reduzida a agentes antifúngicos triazólicos foi associada a mutações dos genes *cyp51A* e *cyp51B* fúngicos que codificam a proteína-alvo 14-alfa-lanosterol demetilase envolvida na biossíntese do ergosterol. Foram identificadas estirpes fúngicas com reduzida suscetibilidade *in vitro* ao isavuconazol, e não é de excluir a resistência cruzada ao voriconazol e outros agentes antifúngicos triazólicos.

Tabela 4 Breakpoints do EUCAST

Espécies de <i>Aspergillus</i>	Breakpoint da concentração inibitória mínima (CIM) (mg/l)	
	≤S (Suscetível)	>R (Resistente)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Existem atualmente dados insuficientes para definir *breakpoints* clínicos para outras espécies de *Aspergillus*.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento da aspergilose invasiva

A segurança e a eficácia do isavuconazol no tratamento de doentes adultos com aspergilose invasiva foram avaliadas num ensaio clínico de dupla ocultação e com controlo-ativo, realizado com 516 doentes com doença fúngica invasiva causada por uma espécie de *Aspergillus* ou outro fungo filamentosos. Na população com intenção de tratar (ITT), 258 doentes receberam isavuconazol e 258 doentes receberam voriconazol. O isavuconazol foi administrado por via intravenosa (equivalente a 200 mg de isavuconazol) a cada 8 horas, durante as primeiras 48 horas, seguido de um tratamento diário intravenoso ou oral (equivalente a 200 mg de isavuconazol). A duração máxima do tratamento definida no protocolo foi de 84 dias. A duração mediana do tratamento foi de 45 dias.

A resposta global no fim do tratamento (EOT) na população myITT (doentes com aspergilose invasiva comprovada e provável, com base em exames de citologia, histologia, cultura ou galactomanano) foi avaliada em ocultação por um Comité Independente de Monitorização de Dados. A população myITT era constituída por 123 doentes a receber isavuconazol e 108 doentes a receber voriconazol. A resposta geral nesta população foi de n = 43 (35%) para o isavuconazol e n = 42 (38,9%) para o voriconazol. A diferença ajustada entre os tratamentos (voriconazol-isavuconazol) foi de 4,0% (intervalo de confiança de 95%: -7,9; 15,9).

A mortalidade «por todas as causas» no Dia 42 nesta população foi de 18,7% para o isavuconazol e 22,2% para o voriconazol. A diferença ajustada entre os tratamentos (isavuconazol-voriconazol) foi de 2,7% (intervalo de confiança de 95%: -12,9; 7,5).

Tratamento da mucormicose

Num ensaio sem ocultação, não controlado, 37 doentes adultos com mucormicose comprovada ou provável receberam isavuconazol no mesmo regime de dosagem utilizado para tratar a aspergilose invasiva. A duração mediana do tratamento foi de 84 dias para a população geral de doentes com mucormicose, e 102 dias para os 21 doentes não anteriormente tratados para a mucormicose. Para doentes com mucormicose provável ou comprovada, conforme definido pelo Comité Independente de Monitorização de Dados (CIMD), a mortalidade «por todas as causas» no Dia 84 foi de 43,2% (16/37) para a população geral de doentes, de 42,9% (9/21) para os doentes com mucormicose que receberam isavuconazol como tratamento primário, e de 43,8% (7/16) para os doentes com mucormicose a receber isavuconazol que não responderam ou desenvolveram intolerância a terapias antifúngicas anteriores (principalmente tratamentos à base de anfotericina B). Segundo a avaliação do CIMD, a taxa de sucesso global no fim do tratamento foi de 11/35 (31,4%), tendo sido 5 doentes considerados completamente curados e 6 doentes parcialmente curados. Foi observada uma resposta estável noutros 10/35 doentes (28,6%). Em 9 doentes com mucormicose causada por *Rhizopus* spp., 4 doentes revelaram uma resposta favorável ao isavuconazol. Em 5 doentes com mucormicose causada por *Rhizomucor* spp., não foram observadas quaisquer respostas favoráveis. A experiência clínica com outras espécies é muito limitada (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomyces elegans* n=1).

População pediátrica

A segurança clínica do isavuconazol foi avaliada em 77 doentes pediátricos que receberam, pelo menos, uma dose oral ou intravenosa de isavuconazol, incluindo 31 doentes pediátricos que receberam isavuconazol num estudo clínico para o tratamento da aspergilose invasiva ou mucormicose. O isavuconazol foi seguro e bem tolerado no tratamento de aspergilose invasiva e de mucormicose para as durações de tratamento pretendidas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O sulfato de isavuconazónio é um pró-fármaco solúvel em água que pode ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa ou oralmente sob a forma de cápsulas. Após a administração, o sulfato de isavuconazónio é rapidamente hidrolisado pelas esterases do plasma na parte ativa, o isavuconazol; as concentrações plasmáticas do pró-fármaco são muito baixas e detetáveis apenas durante um curto período de tempo após a dosagem intravenosa.

Absorção

Após a administração oral de CRESEMBA em indivíduos adultos saudáveis, a parte ativa, o isavuconazol, é absorvida e alcança as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) cerca de 2–3 horas após a dose única e múltipla (ver Tabela 5).

Tabela 5 Parâmetros farmacocinéticos do isavuconazol em estado estacionário após administração oral de CRESEMBA em adultos saudáveis

Parâmetro Estatística	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Média	7,5	20,0
DP	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Intervalo	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Média	121,4	352,8
DP	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Conforme apresentado abaixo, na tabela 6, a biodisponibilidade absoluta do isavuconazol após a administração oral de uma dose única de CRESEMBA é de 98%. Com base nestes dados, as dosagens intravenosa e oral podem ser utilizadas indiferentemente.

Tabela 6 Comparação farmacocinética da dose oral e intravenosa (Média) em adultos

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg I.V.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Semivida (h)	110	115

Efeito dos alimentos na absorção

A administração oral de CRESEMBA equivalente a 400 mg de isavuconazol com uma refeição com elevado teor de gordura reduziu a C_{max} do isavuconazol em 9% e aumentou a AUC em 9%. CRESEMBA pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

O isavuconazol distribui-se extensivamente, com um volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}) de cerca de 450 l. O isavuconazol tem um elevado grau de ligação (> 99%) às proteínas do plasma humano, predominantemente à albumina.

Biotransformação

Os ensaios *in vitro/in vivo* indicam que o CYP3A4, o CYP3A5 e, subsequentemente, a uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) estão envolvidos no metabolismo do isavuconazol.

Após doses únicas de [ciano- ^{14}C] isavuconazônio e [piridinilmetil- ^{14}C] sulfato de isavuconazônio em seres humanos, para além da parte ativa (isavuconazol) e do produto de clivagem inativo, foram identificados alguns metabolitos de menor importância. Com exceção da parte ativa, o isavuconazol, não foi observado qualquer metabolito individual com uma AUC > 10% no total do material radiomarcado.

Eliminação

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

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

O produto de clivagem inativo é primariamente eliminado pelo metabolismo e posterior excreção renal dos metabolitos.

Linearidade/não linearidade

Estudos em indivíduos saudáveis demonstraram que a farmacocinética do isavuconazol é proporcional até 600 mg por dia.

Farmacocinética em populações especiais

Doentes pediátricos

Os regimes posológicos pediátricos foram confirmados utilizando um modelo de farmacocinética populacional (FC_{pop}) desenvolvido com recurso a dados de três estudos clínicos (N = 97); estes incluíram dois estudos clínicos (N = 73) realizados em doentes pediátricos com idade entre 1 e

< 18 anos de idade, dos quais 31 receberam isavuconazol para o tratamento de aspergilose invasiva ou mucormicose.

As exposições previstas ao isavuconazol para os doentes pediátricos no estado estacionário baseadas em diferentes grupos etários, peso corporal, via de administração e dosagem estão apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7 Valores da AUC (h•mg/l) do isavuconazol no estado estacionário, por grupo etário, peso corporal, via de administração e dosagem

Grupo etário (anos)	Via de administração	Peso corporal (kg)	Dosagem	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenosa e oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenosa e oral	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

As exposições previstas para os doentes pediátricos, independentemente da via de administração e do grupo etário, foram comparáveis às exposições no estado estacionário (AUCss) de um estudo clínico realizado em doentes adultos com infeções causadas por espécies de *Aspergillus* e outros fungos filamentosos [AUCss média = 101,2 h•mg/l com um desvio padrão (DP) = 55,9, ver tabela 7].

As exposições previstas com o regime posológico pediátrico foram inferiores às exposições de adultos que receberam múltiplas doses supraterapêuticas diárias de 600 mg de isavuconazol (Tabela 5), nos quais se constatou uma maior ocorrência de acontecimentos adversos (ver secção 4.9).

Compromisso renal

Não foram observadas alterações clinicamente relevantes na C_{max} e na AUC totais do isavuconazol em indivíduos adultos com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, comparativamente com indivíduos com funcionamento renal normal. Dos 403 doentes que receberam isavuconazol nos ensaios de fase 3, 79 (20%) dos doentes tinham uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada inferior a 60 ml/min/1,73 m². Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso renal, incluindo doentes com doença renal em fase terminal. O isavuconazol não é prontamente dialisável (ver secção 4.2).

Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose única de 100 mg dose de isavuconazol a 32 doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) e a 32 doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) (16 doentes por via intravenosa e 16 doentes por via oral por classe Child-Pugh), a média dos mínimos quadrados da exposição sistémica (AUC) aumentou 64% no grupo Child-Pugh Classe A e 84% no grupo Child-Pugh Classe B, relativamente a 32 indivíduos saudáveis, com a mesma idade e o mesmo peso, e com função hepática normal. As concentrações plasmáticas médias (C_{max}) foram 2% mais baixas no grupo Child-Pugh Classe A e 30% mais baixas no grupo Child-Pugh Classe B. A avaliação farmacocinética do isavuconazol nas populações de indivíduos saudáveis e doentes com disfunção hepática ligeira ou moderada demonstrou que as populações com compromisso hepático ligeiro e moderado tinham valores de depuração (*clearance*, CL) do isavuconazol 40% e 48% mais baixos, respetivamente, do que a população saudável.

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro a moderado.

O isavuconazol não foi estudado em doentes adultos com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C). A utilização nestes doentes não é recomendada, a menos que se considere que os potenciais benefícios prevaleçam sobre os riscos (ver secções 4.2 e 4.4).

Não existem dados disponíveis em doentes pediátricos com compromisso hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratos e coelhos, observou-se uma associação entre exposições sistémicas abaixo do nível terapêutico de isavuconazol e aumentos da incidência de anomalias esqueléticas (costelas supranumerárias rudimentares) na descendência, relacionados com a dose. Em ratos, foi também observado na descendência um aumento da incidência da fusão do arco zigomático relacionado com a dose (ver secção 4.6).

A administração de sulfato de isavuconazónio a ratos de uma dose de 90 mg/kg/dia (aproximadamente 1,0 vez a exposição sistémica com a dose de manutenção clínica humana de 200 mg de isavuconazol) durante a gravidez e até ao período de desmame, revelou um aumento na mortalidade perinatal das crias. A exposição *in utero* à parte ativa, o isavuconazol, não teve qualquer efeito na fertilidade ou no desenvolvimento normal das crias sobreviventes.

A administração intravenosa a ratos lactantes de sulfato de isavuconazónio marcado com ¹⁴C resultou na recuperação do radiomarcador no leite.

O isavuconazol não afetou a fertilidade dos ratos macho ou fêmea tratados com doses orais até 90 mg/kg/dia (aproximadamente 1,0 vez a exposição sistémica com a dose de manutenção clínica humana de 200 mg de isavuconazol).

O isavuconazol não tem qualquer potencial mutagénico ou genotóxico discernível. O isavuconazol teve resultados negativos num ensaio de mutação reversa bacteriana, revelou ser fracamente clastogénico a concentrações citotóxicas no ensaio de aberrações cromossómicas no linfoma do rato L5178Y tk+/-, e não revelou qualquer aumento biologicamente relevante ou estatisticamente significativo na frequência de micronúcleos num ensaio dos micronúcleos *in vivo* em ratos.

O isavuconazol demonstrou potencial carcinogénico em estudos de carcinogenicidade em roedores com a duração de 2 anos. Os tumores no fígado e tireoide são provavelmente causados por um mecanismo específico dos roedores que não é relevante para os seres humanos. Foram observados fibromas e fibrossarcomas cutâneos em ratos macho. O mecanismo subjacente a este efeito é desconhecido. Foram observados adenomas do endométrio e carcinomas do útero em ratos fêmea, o que se deve provavelmente a distúrbios hormonais. Não existe margem de segurança para estes efeitos. A relevância dos tumores cutâneos e uterinos para os seres humanos não pode ser excluída.

O isavuconazol inibiu o canal de potássio hERG e o canal de cálcio de tipo L com um IC₅₀ de 5,82 µm e 6,57 µm, respetivamente (34 e 38 vezes a C_{max} de ligações não proteicas em humanos à dose máxima recomendada em seres humanos, respetivamente). Os ensaios toxicológicos de doses repetidas *in vivo* de 39 semanas em macacos não revelaram o prolongamento do QTcF com doses até 40 mg/kg/dia (aproximadamente 1,0 vez a exposição sistémica com a dose de manutenção clínica humana de 200 mg de isavuconazol).

Estudos em animais juvenis

O sulfato de isavuconazónio, quando administrado a ratos juvenis, demonstrou um perfil toxicológico semelhante ao observado em animais adultos. Em ratos juvenis, foi observada toxicidade relacionada

com o tratamento, considerada específica dos roedores, no fígado e na tireoide. Estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. Com base no nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) em ratos juvenis, as margens de segurança para o sulfato de isavuconazônio foram de aproximadamente 0,2 a 0,5 vezes a exposição sistêmica com a dose de manutenção para doentes pediátricos, semelhante ao observado em ratos adultos.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

A avaliação de risco ambiental demonstrou que o isavuconazol pode constituir um risco para o ambiente aquático.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Ácido sulfúrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos

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

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num frigorífico (2°C a 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 10 ml com rolha de borracha e tampa de alumínio com vedante plástico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Um frasco de pó para concentrado para solução para perfusão deve ser reconstituído juntando 5 ml de água para preparações injetáveis ao frasco. O concentrado reconstituído contém 40 mg de isavuconazol por ml. O frasco deve ser agitado para a dissolução completa do pó. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para a deteção de partículas sólidas e descoloração. O concentrado reconstituído deve ser transparente e não deve conter partículas visíveis. Deve ser diluído antes da administração.

Diluição

Doentes adultos e pediátricos com um peso corporal igual ou superior a 37 kg:

Após a reconstituição, todo o conteúdo do concentrado reconstituído deve ser removido do frasco e adicionado a um saco de perfusão contendo 250 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção ou solução de dextrose a 50 mg/ml (5%). A solução para perfusão contém aproximadamente 0,8 mg de isavuconazol por ml.

Doentes pediátricos com um peso corporal inferior a 37 kg:

A concentração final da solução para perfusão deve situar-se no intervalo entre 0,4 mg a 0,8 mg de isavuconazol por ml. Devem ser evitadas concentrações superiores, uma vez que estas podem causar irritação no local de perfusão.

Para obter a concentração final, deve ser retirado o volume apropriado do concentrado reconstituído com base nas recomendações posológicas pediátricas (ver secção 4.2) do frasco para injetáveis e adicionado a um saco de perfusão contendo a quantidade apropriada de solvente.

O volume apropriado do saco de perfusão é calculado da seguinte forma:

$[Dose\ necessária\ (mg)/concentração\ final\ (mg/ml)] - Volume\ de\ concentrado\ (ml)$

O concentrado pode ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de dextrose a 50 mg/ml (5%).

Administração

Depois da diluição do concentrado reconstituído, a solução diluída poderá apresentar partículas finas de isavuconazol, de cor branca a translúcidas, que não assentam (mas que serão removidas pelo filtro interno). A solução diluída deve ser suavemente misturada, ou o saco deve ser rolado para minimizar a formação de partículas. Devem evitar-se vibrações desnecessárias ou a agitação vigorosa da solução. A solução para perfusão deve ser administrada através de um conjunto de perfusão com um filtro interno (diâmetro dos poros entre 0,2 µm e 1,2 µm) feito de polietersulfona (PES). Podem ser utilizadas bombas de perfusão, as quais têm de ser colocadas antes do conjunto de perfusão. Independentemente do tamanho do recipiente da solução de perfusão utilizado, todo o volume do recipiente deve ser administrado para garantir que é administrada a dose completa.

A perfusão do isavuconazol não deve ser realizada em simultâneo com outros produtos intravenosos.

As condições de conservação após reconstituição e diluição são descritas na secção 6.3.

Se possível, a administração intravenosa do isavuconazol deve ser realizada até 6 horas após a reconstituição e diluição à temperatura ambiente. Se tal não for possível, a solução para perfusão deve ser imediatamente refrigerada após a diluição, e a perfusão deve ser realizada no prazo de 24 horas. Na secção 6.3 são dadas mais informações sobre as condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição.

Uma linha intravenosa existente deverá ser limpa com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para injeção ou solução de dextrose a 50 mg/ml (5%).

Este medicamento destina-se a uma única utilização. Elimine quaisquer frascos parcialmente usados.

Este medicamento pode constituir um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1036/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de outubro de 2015
Data da última renovação: 13 de agosto de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

17 de julho de 2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.