

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

POSACONAZOLE OHRE PHARMA 40 mg/mL, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Posaconazole 40 mg

Pour 1 mL de suspension buvable.

Excipients à effet notable :

Ce médicament contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 mL de suspension et 11,4 mg de benzoate de sodium (E 211) pour 5 mL de suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension blanche à blanc-cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

POSACONAZOLE OHRE PHARMA en suspension buvable est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :

- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B ;
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole ;
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

POSACONAZOLE OHRE PHARMA en suspension buvable est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ;
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

4.2. Posologie et mode d'administration

Non-interchangeabilité entre Posaconazole comprimés et Posaconazole suspension buvable

Posaconazole est disponible sous d'autres formes et concentrations, mais pas sous ce nom commercial. Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences

entre ces deux formulations dans les posologies, les modalités de prise vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques ou des patients à haut-risque pour lesquels le posaconazole est indiqué en prophylaxie.

Posologie

La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Posologie recommandée selon l'indication

Indication	Posologie et durée du traitement (Voir rubrique 5.2)
Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/patients avec IFI intolérants au traitement de 1 ^{ère} intention	200 mg (5 mL) 4 fois par jour. Chez les patients qui peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel : 400 mg (10 mL) deux fois par jour pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.
Candidoses oropharyngées	Dose de charge de 200 mg (5 mL) une fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 mL) une fois par jour pendant 13 jours. Chaque dose de POSACONAZOLE OHRE PHARMA doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.
Prophylaxie des infections fongiques Invasives	200 mg (5 mL) trois fois par jour. Chaque dose de POSACONAZOLE OHRE PHARMA doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par POSACONAZOLE OHRE PHARMA doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm ³ .

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale ait un effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie orale.

La suspension buvable doit être bien agitée avant utilisation.

4.3. Contre-indications

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

Administration concomitante avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 (terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine ou quinidine) pouvant induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant l'allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Administration concomitante avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (simvastatine, lovastatine et atorvastatine) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Il n'y a pas de données concernant la sensibilité croisée entre le posaconazole et d'autres antifongiques azolés. Il convient d'être prudent lorsque le posaconazole est prescrit à des patients ayant une hypersensibilité aux autres azolés.

Toxicité hépatique

Des réactions hépatiques (par exemple, des élévations d'intensité faible à modérée des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et/ou hépatite clinique) ont été rapportées lors du traitement par posaconazole. Les tests élevés de la fonction hépatique ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement et dans certains cas ces tests se sont normalisés sans interruption de celui-ci. Rarement, des réactions hépatiques plus sévères, avec décès du patient ont été rapportées. Le posaconazole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de l'expérience clinique limitée et de la possibilité que les taux plasmatiques de posaconazole puissent être plus élevés chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Surveillance de la fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole.

L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt de posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

Allongement du QTc

Certains azolés ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc. Le posaconazole ne doit pas être administré avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubriques 4.3 et 4.5). Le posaconazole doit être administré avec prudence aux patients présentant des conditions pro-arythmogènes telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis
- Cardiomyopathie, particulièrement en présence d'une insuffisance cardiaque
- Bradycardie sinusale
- Présence d'arythmie symptomatique
- Utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (autres que ceux mentionnés à la rubrique 4.3).

Les troubles électrolytiques, particulièrement ceux liés aux taux de potassium, de magnésium ou de calcium, doivent être surveillés et corrigés, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par posaconazole.

Interactions médicamenteuses

Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et doit être utilisé uniquement dans des circonstances particulières au cours d'un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Midazolam et autres benzodiazépines

Du fait du risque de sédation prolongée et de dépression respiratoire possible, l'administration concomitante de posaconazole et de toute benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue. Une adaptation de la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 doit être envisagée (voir rubrique 4.5).

Toxicité avec la vincristine

L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves, incluant crises d'épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, et iléus paralytique. Réservez les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives (voir rubrique 4.5).

Antibactériens de la famille de la rifamycine (rifampicine, rifabutine), certains anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone), éfavirenz et cimétidine

Les concentrations de posaconazole peuvent être significativement diminuées en cas d'association avec ces médicaments ; par conséquent, l'utilisation concomitante avec le posaconazole doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Troubles gastro-intestinaux

Les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux sévères (tel qu'une diarrhée sévère). Les patients présentant une diarrhée sévère ou des vomissements doivent être étroitement surveillés quant à l'apparition d'infections fongiques.

Excipients

Ce médicament contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 mL de suspension. Les patients présentant une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient approximativement 11,4 mg de benzoate de sodium pour 5 mL de suspension. Le benzoate de sodium (E 211) peut accroître le risque d'ictère chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 5 mL de suspension buvable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets des autres médicaments sur le posaconazole

Le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation (enzymes de phase 2) et est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) à l'origine de l'efflux *in vitro*. Par conséquent, les inhibiteurs (par exemple, vérapamil, ciclosporine, quinidine, clarithromycine, érythromycine, etc.) ou les inducteurs (par exemple, rifampicine, rifabutine, certains anticonvulsivants, etc.) de ces voies d'élimination peuvent respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de posaconazole.

Rifabutine

La rifabutine (300 mg une fois par jour) a diminué la C_{max} (concentration plasmatique maximale) et l'ASC (aire sous la courbe) du posaconazole jusqu'à 57 % et 51 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine et d'inducteurs similaires (par exemple, rifampicine) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. Voir également ci-dessous le paragraphe sur l'effet du posaconazole sur les concentrations plasmatiques de la rifabutine.

Efavirenz

L'éfavirenz (400 mg une fois par jour) a diminué la C_{max} et l'ASC du posaconazole de 45 % et 50 %, respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'éfavirenz doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Fosamprénavir

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1^{er} jour, 200 mg 2 fois par jour le 2^{ème} jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

Phénytoïne

La phénytoïne (200 mg une fois par jour) a diminué la C_{max} et l'ASC du posaconazole de 41 % et 50 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la phénytoïne et d'inducteurs similaires (par exemple, carbamazépine, phénobarbital, primidone) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons

Les concentrations plasmatiques de posaconazole (C_{max} et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique.

L'administration concomitante du posaconazole et des antagonistes des récepteurs H2 doit être évitée si possible. De même, l'administration de 400 mg de posaconazole avec l'esomeprazole (40 mg par jour) a diminué les valeurs moyennes de la C_{max} et l'ASC respectivement de 46 % et 32 %, par rapport à une dose de 400 mg de posaconazole seul. L'administration concomitante de posaconazole avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée si possible.

Nourriture

L'absorption du posaconazole est significativement augmentée par la prise de nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Effets du posaconazole sur d'autres médicaments

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'administration concomitante du posaconazole avec les substrats du CYP3A4 peut induire une importante augmentation d'exposition aux substrats du CYP3A4 comme expliqué ci-dessous par les effets du tacrolimus, du sirolimus, de l'atazanavir et du midazolam. La prudence est recommandée pendant l'administration concomitante du posaconazole et des substrats du CYP3A4 par voie intraveineuse, et la posologie du substrat du CYP3A4 peut nécessiter d'être réduite. Si le posaconazole est utilisé simultanément avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques peut être associée à des effets indésirables inacceptables, les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou les effets indésirables doivent être surveillés étroitement et la posologie ajustée si nécessaire. Plusieurs études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains chez qui une exposition plus importante au posaconazole a été observée, en comparaison aux patients ayant reçus la même dose. L'effet du posaconazole sur les substrats du CYP3A4 chez les patients peut être légèrement inférieur à celui observé chez les volontaires sains, et être variable entre les patients eux-mêmes du fait de l'exposition variable au posaconazole parmi les patients. L'effet de l'administration concomitante avec le posaconazole sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 peut également varier chez un même patient, à moins que le posaconazole ne soit administré d'une manière strictement standardisée avec la nourriture, la nourriture ayant un effet important sur l'exposition au posaconazole (voir rubrique 5.2).

Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4)

L'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.3).

Alcaloïdes de l'ergot de seigle

Le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine), pouvant entraîner de l'ergotisme. L'administration concomitante de posaconazole et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, simvastatine, lovastatine, et atorvastatine)

Le posaconazole peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4. Le traitement avec ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu pendant le traitement avec le posaconazole car des taux plasmatiques élevés de ces inhibiteurs ont été associés à une rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).

Vinca-alcaloïdes

La plupart des vinca-alcaloïdes (par exemple, vincristine et vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4). Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes, ce qui peut entraîner une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves. Par conséquent, réservez les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives.

Rifabutine

Le posaconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC de la rifabutine de 31 % et de 72 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (voir également ci-dessus le paragraphe sur l'effet de la rifabutine sur les concentrations plasmatiques de posaconazole). Si ces médicaments sont administrés simultanément, une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à l'élévation des concentrations de rifabutine (par exemple, uvéite) est recommandée.

Sirolimus

L'administration de doses répétées de suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour pendant 16 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sirolimus (2 mg dose unique) en moyenne de 6,7 fois et 8,9 fois (allant de 3,1 à 17,5 fois), respectivement, chez les sujets sains. L'effet du posaconazole sur le sirolimus chez les patients est inconnu, mais peut varier du fait d'une exposition au posaconazole variable selon les patients. L'administration concomitante du posaconazole avec le sirolimus n'est pas recommandée et doit être évitée autant que possible. Si la coadministration est inévitable, alors il est recommandé que la dose de sirolimus soit considérablement réduite au moment de l'initiation du traitement par le posaconazole avec une surveillance très fréquente des concentrations minimales sanguines de sirolimus. Les concentrations de sirolimus doivent être mesurées à l'initiation, pendant la coadministration, et à l'arrêt du traitement par le posaconazole, avec des doses de sirolimus ajustées en conséquence. Il convient de noter que le rapport entre la concentration minimale de sirolimus et l'ASC est modifié lors de l'administration concomitante avec le posaconazole. Par conséquent, les concentrations minimales de sirolimus, qui sont comprises dans la marge thérapeutique habituelle peuvent diminuer, en-dessous des taux thérapeutiques. Aussi, les concentrations minimales qui se situent dans la partie supérieure de la marge thérapeutique habituelle doivent être ciblées et une attention particulière doit être portée aux signes et symptômes cliniques, aux paramètres de laboratoire et aux biopsies des tissus.

Ciclosporine

Chez des transplantés cardiaques aux doses stables de ciclosporine, la suspension buvable de posaconazole, à 200 mg une fois par jour, a augmenté les concentrations de ciclosporine nécessitant des réductions de doses. Lors d'essais cliniques d'efficacité, des taux de ciclosporine élevés ayant conduit à des effets indésirables graves dont une néphrotoxicité et un cas mortel de leucoencéphalopathie, ont été rapportés. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients déjà traités par ciclosporine, la dose de ciclosporine doit être réduite (pour exemple, administrer environ trois quarts de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de ciclosporine doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.

Tacrolimus

Le posaconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel) de 121 % et 358 % respectivement. Des interactions cliniquement significatives entraînant l'hospitalisation et/ou l'arrêt du posaconazole ont été rapportés lors des essais cliniques d'efficacité.

A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients recevant préalablement du tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être diminuée (pour exemple, administrer environ un tiers de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

Comme les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats du CYP3A4, le posaconazole devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents antirétroviraux. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir (300 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C_{max} et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 2,6 fois et 3,7 fois (allant de 1,2 à 26 fois) respectivement. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir et le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C_{max} et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 1,5 fois et 2,5 fois (allant de 0,9 à 4,1 fois), respectivement. L'ajout du posaconazole au traitement avec l'atazanavir ou avec l'atazanavir plus le ritonavir a été associé à des augmentations des concentrations de bilirubine plasmatique. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux, qui sont des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4

Dans une étude chez les volontaires sains, la suspension buvable de posaconazole (200 mg une fois par jour pendant 10 jours) a augmenté l'exposition (ASC) du midazolam par voie intraveineuse (0,05 mg/kg) de 83 %. Dans une autre étude chez les volontaires sains, l'administration de doses répétées de suspension buvable de posaconazole (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam par voie intraveineuse (0,4 mg en dose unique) d'une moyenne de 1,3 fois et 4,6 fois (allant de 1,7 à 6,4 fois), respectivement ; la suspension buvable de posaconazole 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours a augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam par voie intraveineuse de 1,6 fois et 6,2 fois (allant de 1,6 à 7,6 fois), respectivement. Les deux doses de posaconazole ont augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam oral (2 mg en dose orale unique) de 2,2 fois et 4,5 fois, respectivement. En outre, la suspension buvable de posaconazole (200 mg ou 400 mg) a prolongé la valeur moyenne de la demi-vie terminale du midazolam passant de 3-4 heures à 8-10 heures approximativement pendant la coadministration.

En raison du risque de sédation prolongée, il est recommandé des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de canaux calciques métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, diltiazem, vérapamil, nifédipine, nisoldipine)

Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux inhibiteurs de canaux calciques est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole. Une adaptation posologique des inhibiteurs de canaux calciques peut être nécessaire.

Digoxine

L'administration d'autres azolés a été associée à une élévation des concentrations de digoxine. Par conséquent, le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine et les concentrations de celle-ci doivent être surveillées au début et à l'arrêt du traitement par le posaconazole.

Sulfonylurées

Les concentrations de glucose ont diminué chez quelques volontaires sains lors de l'administration concomitante du glipizide avec le posaconazole. La surveillance de la glycémie est recommandée chez les patients diabétiques.

Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ou trétinoïne

L'ATRA étant métabolisé par les enzymes hépatiques CYP450, notamment le CYP3A4, l'administration concomitante avec le posaconazole, qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4, peut conduire à une

augmentation de l'exposition à la trétinoïne entraînant une augmentation de la toxicité (en particulier une hypercalcémie). Les taux sériques de calcium doivent être surveillés et, si besoin, des ajustements appropriés de la dose de trétinoïne doivent être considérés durant le traitement avec le posaconazole et pendant les jours qui suivent le traitement.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du posaconazole chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement. Le posaconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu pour la mère est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus.

Allaitement

Le posaconazole est excrété dans le lait des rates en lactation (voir rubrique 5.3). L'excrétion du posaconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par le posaconazole.

Fertilité

Le posaconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg (1,7 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre avec un schéma de 400 mg deux fois par jour chez les volontaires sains) ou des rats femelles jusqu'à la dose de 45 mg/kg (2,2 fois avec un schéma de 400 mg deux fois par jour). Il n'existe pas d'expérience clinique évaluant l'impact du posaconazole sur la fertilité chez l'homme.

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

Etant donné que certains effets indésirables (par exemple vertige, somnolence, etc.) ont été rapportés avec l'utilisation du posaconazole et pourraient affecter les conducteurs/utilisateurs des machines, des précautions doivent être prises.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du posaconazole en suspension buvable a été évaluée chez plus de 2 400 patients et volontaires sains au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Les effets indésirables graves, liés au traitement, les plus fréquemment rapportés incluaient nausées, vomissements, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine.

La sécurité d'emploi du posaconazole en comprimé a été évaluée chez 336 patients et volontaires sains au cours des études cliniques. Le profil de sécurité des comprimés était similaire à celui de la suspension buvable.

Tableau des effets indésirables

Au sein des classes de systèmes d'organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée.

Tableau 2. Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence*

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	neutropénie
	Peu fréquent	thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique

	Rare	syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	réaction allergique
	Rare	réaction d'hypersensibilité
Affections endocriniennes	Rare	insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines
	Fréquence indéterminée	pseudoaldostéronisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie
	Peu fréquent	hyperglycémie, hypoglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil
	Rare	troubles psychotiques, dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie
	Peu fréquent	convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie
	Rare	accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
Affections oculaires	Peu fréquent	vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée
	Rare	diplopie, scotome
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	baisse de l'audition
Affections cardiaques	Peu fréquent	syndrome du QT long ^s , électrocardiogramme anormal ^s , palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie
	Rare	torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	hypertension
	Peu fréquent	hypotension, vascularite
	Rare	embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée
	Rare	hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausées
	Fréquent	vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne anorectale
	Peu fréquent	pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, œdème de la bouche

	Rare	hémorragie gastro-intestinale, iléus
Troubles hépatobiliaires	Fréquent	élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés)
	Peu fréquent	lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale.
	Rare	Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	rash, prurit
	Peu fréquent	ulcération buccale, alopecie, dermatite, érythème, pétéchies
	Rare	syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculo-squelettiques, douleur des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
	Rare	acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	troubles menstruels
	Rare	douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
	Peu fréquent	œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, intolérance au médicament, sensation de nervosité, inflammation des muqueuses
	Rare	œdème de la langue, œdème facial
Investigations	Peu fréquent	modifications des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale

* Basé sur les effets indésirables observés avec la suspension buvable, les comprimés gastro-résistants et la solution à diluer pour perfusion.

§ Voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Depuis la commercialisation de la suspension buvable de posaconazole, des cas d'atteinte hépatique sévère avec décès du patient ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Pendant les essais cliniques, les patients qui ont reçu des doses de posaconazole en suspension buvable jusqu'à 1 600 mg/jour n'ont pas présenté des effets indésirables différents de ceux rapportés chez les patients recevant des doses plus faibles. Un surdosage accidentel a été observé chez un patient ayant pris 1 200 mg de posaconazole en suspension buvable deux fois par jour pendant 3 jours. Aucun effet indésirable n'a été noté par l'investigateur.

Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage au posaconazole. Un traitement symptomatique peut être proposé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE, DERIVES TRIAZOLES, Code ATC : J02AC04.

Mécanisme d'action

Le posaconazole inhibe l'enzyme lanostérol 14 α -déméthylase (CYP51), qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol.

Microbiologie

Le posaconazole est actif *in vitro* contre les micro-organismes suivants : les espèces *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida species* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, et les espèces *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*. Les données microbiologiques suggèrent que le posaconazole est actif contre *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*, néanmoins, les données cliniques sont actuellement trop limitées pour évaluer l'efficacité du posaconazole sur ces agents pathogènes.

Résistance

Des isolats cliniques de sensibilité diminuée au posaconazole ont été identifiés. Le mécanisme principal de résistance est l'acquisition de substitutions au niveau de la protéine cible, CYP51.

Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces d'Aspergillus.

Les valeurs des seuils épidémiologiques pour le posaconazole, qui distinguent la population de type sauvage des isolats ayant une résistance acquise, ont été déterminées selon la méthodologie de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

- *Aspergillus flavus* : 0,5 mg/L
- *Aspergillus fumigatus* : 0,25 mg/L
- *Aspergillus nidulans* : 0,5 mg/L
- *Aspergillus niger* : 0,5 mg/L
- *Aspergillus terreus* : 0,25 mg/L

Les données sont actuellement insuffisantes pour définir les concentrations critiques pour les différentes espèces d'*Aspergillus*. Les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF) ne sont pas équivalentes aux concentrations critiques.

Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes pour le posaconazole [sensible (S) ; résistant (R)] :

- *Candida albicans* : S \leq 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida tropicalis* : S \leq 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida parapsilosis* : S \leq 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L

Les données sont actuellement insuffisantes pour définir les concentrations critiques pour d'autres espèces de *Candida*.

Association avec d'autres médicaments antifongiques

L'utilisation d'association de traitements antifongiques ne doit diminuer ni l'efficacité du posaconazole ni celle des autres traitements ; cependant, il n'y a actuellement aucune preuve clinique que l'association de traitements ne conduise à un bénéfice supplémentaire.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Une corrélation entre l'exposition totale du médicament divisée par la CMI (ASC/CMI) et les résultats cliniques a été observée. Le rapport critique pour des sujets ayant des infections à *Aspergillus* était ~ 200. Il est particulièrement important de s'assurer que les taux plasmatiques maximaux soient atteints chez les patients infectés par *Aspergillus* (voir rubriques 4.2 et 5.2 sur les schémas de doses recommandées et les effets de la nourriture sur l'absorption).

Expérience clinique

Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole

Aspergillose invasive

La suspension buvable de posaconazole, à la dose de 800 mg/jour en doses fractionnées, a été évaluée pour le traitement des aspergilloses invasives chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B (formulations liposomales comprises) ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces traitements chez des patients traités en dernière ligne (étude 0041). Les résultats cliniques ont été comparés avec ceux d'un groupe contrôle externe issu d'une revue rétrospective de dossiers médicaux. Le groupe contrôle externe a inclus 86 patients traités avec les molécules disponibles (comme ci-dessus) principalement en même temps et sur les mêmes sites que les patients traités par le posaconazole. La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires au traitement antérieur, à la fois dans le groupe posaconazole (88 %) et dans le groupe contrôle externe (79 %).

Comme indiqué dans le tableau 3, une réponse positive (résolution complète ou partielle) a été observée à la fin du traitement chez 42 % des patients traités par posaconazole comparé à 26 % dans le groupe externe. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée et donc toute comparaison avec le groupe contrôle externe doit être considérée avec prudence.

Tableau 3. Efficacité globale de la suspension buvable de posaconazole à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive en comparaison avec le groupe contrôle externe

	Suspension buvable de posaconazole		Groupe contrôle externe	
Réponse globale	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Succès par espèce				
Toutes espèces confirmées mycologiquement				
Espèces d' <i>Aspergillus</i> ¹	34/76	(45%)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

¹ Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

Espèces de Fusarium

11 patients sur 24 avec une fusariose documentée ou probable ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 124 jours (médiane) et jusqu'à 212 jours. Parmi les dix-huit patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, sept patients ont été classés comme répondeurs.

Chromoblastomycose/Mycétome

9 patients sur 11 ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 268 jours (médiane) et jusqu'à 377 jours. Cinq de ces patients présentaient une chromoblastomycose due à *Fonsecaea pedrosoi* et 4 un mycétome, principalement dû aux espèces de *Madurella*.

Coccidioïdomycose

11 patients sur 16 ont été traités avec succès (résolution partielle ou complète à la fin du traitement, des signes et symptômes présents à la visite initiale) par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 296 jours (médiane) et jusqu'à 460 jours.

Traitement de la candidose oropharyngée sensible aux azolés

Une étude randomisée contrôlée, avec investigateur en aveugle, a été menée chez des patients infectés par le VIH présentant une candidose oropharyngée sensible aux azolés (chez la plupart des patients, *C. albicans* avait été isolé à l'inclusion). Le critère principal d'efficacité était le taux de succès clinique (défini comme guérison ou amélioration) après 14 jours de traitement. Des patients ont été traités avec la suspension buvable de posaconazole ou de fluconazole (le posaconazole et le fluconazole ont été administrés aux doses suivantes : 100 mg deux fois par jour le premier jour suivi de 100 mg une fois par jour pendant 13 jours).

Les taux de réponse cliniques de cette étude sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous. Cette étude montre que le posaconazole est non-inférieur au fluconazole sur les taux de succès cliniques à J 14 ainsi que 4 semaines après la fin du traitement.

Tableau 4. Taux de succès cliniques dans les candidoses oropharyngées

Critère d'évaluation	Posaconazole	Fluconazole
Taux de succès clinique à J 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Taux de succès clinique 4 semaines après la fin du traitement	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Le taux de succès clinique a été défini comme le nombre de cas présentant une réponse clinique (guérison ou amélioration) divisé par le nombre total de cas pris en compte dans l'analyse.

Prophylaxie des infections fongiques invasives (IFIs) (études 316 et 1899)

Deux études randomisées contrôlées en prophylaxie ont été conduites chez des patients à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

L'étude 316 était randomisée, en double-aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) *versus* des gélules de fluconazole (400 mg une fois par jour) chez les receveurs allogéniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à 16 semaines après randomisation, incidence évaluée en aveugle par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement (de la première à la dernière prise du médicament étudié + 7 jours). La majorité (377/600, [63 %]) des patients inclus a présenté, au début de l'étude une GVH aiguë de stade 2 ou 3 ou une GVH chronique (195/600, [32,5 %]). La durée moyenne du traitement était de 80 jours pour le posaconazole et de 77 jours pour le fluconazole.

L'étude 1899 était randomisée, avec investigateur en aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) *versus* la suspension buvable de fluconazole (400 mg une fois par jour) ou la solution buvable d'itraconazole (200 mg deux fois par jour) chez les patients neutropéniques qui recevaient une chimiothérapie cytotoxique pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou les syndromes myélodysplasiques. Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement, incidence évaluée en aveugle, par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à J 100 après randomisation. La pathologie sous-jacente la plus fréquente (435/602, [72 %]) était la LMA dont le diagnostic était porté pour la première fois. La durée moyenne du traitement était de 29 jours pour le posaconazole et de 25 jours pour le fluconazole/l'itraconazole.

Dans les deux études en prophylaxie, l'aspergillose était l'infection survenue sous prophylaxie la plus fréquente. Voir les Tableaux 5 et 6 pour les résultats des deux études. Il y a eu peu d'infections à *Aspergillus* survenues sous prophylaxie chez les patients recevant le posaconazole en prophylaxie par rapport aux patients du groupe contrôle.

Tableau 5. Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

Etude	Suspension buvable de posaconazole	Contrôle ^a	Valeur du p
Proportion (%) de patients avec IFIs prouvées/probables			
Pendant la période de traitement^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Période d'évaluation prédéterminée^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazole ; ITZ = itraconazole ; POS = posaconazole.

a : FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

b : Dans l'étude 1899, ceci concerne la période depuis la randomisation jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours ; dans l'étude 316, ceci concerne la période depuis la première jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours.

c : Dans l'étude 1899, ceci concerne la période depuis la randomisation jusqu'à J 100 après la randomisation ; dans l'étude 316, ceci concerne la période depuis la visite initiale jusqu'à J 111.

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

Tableau 6. Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

Etude	Suspension buvable de posaconazole	Contrôle ^a
Proportion (%) de patients avec aspergillose prouvée/probable		
Pendant la période de traitement^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Période d'évaluation prédéterminée^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazole ; ITZ = itraconazole ; POS = posaconazole.

a : FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

b : Dans l'étude 1899, ceci concerne la période depuis la randomisation jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours ; dans l'étude 316, ceci concerne la période depuis la première jusqu'à la dernière prise du médicament étudié plus 7 jours.

c : Dans l'étude 1899, ceci concerne la période depuis la randomisation jusqu'à J 100 après la randomisation ; dans l'étude 316, ceci concerne la période depuis la visite initiale jusqu'à J 111.

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

Dans l'étude 1899, une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues a été observée en faveur du posaconazole [POS 49/304 (16 %) *versus* FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Basée sur la méthode de Kaplan-Meier, la probabilité de survie à J 100 après randomisation, était significativement supérieure pour les patients traités par le posaconazole ; ce bénéfice de survie a été démontré en prenant en compte dans l'analyse toutes les causes du décès (p = 0,0354) ou les décès liés aux IFIs (p = 0,0209).

Dans l'étude 316, la mortalité globale était similaire (POS, 25 % ; FLU, 28 %) ; cependant, la proportion des décès liés à l'IFI était significativement inférieure dans le groupe POS (4/301) comparée au groupe FLU (12/299 ; p = 0,0413).

Population pédiatrique

Seize patients âgés de 8 à 17 ans ont été traités avec 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole dans une étude portant sur les infections fongiques invasives (Etude 0041). Selon les données disponibles sur ces 16 patients pédiatriques, le profil de sécurité d'emploi paraît être similaire au profil de sécurité d'emploi chez les patients ≥ 18 ans.

Par ailleurs, 12 patients âgés de 13 à 17 ans ont reçu 600 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en prophylaxie des infections fongiques invasives (études 316 et 1899). Le profil de sécurité d'emploi de ces patients d'un âge < 18 ans paraît similaire au profil de sécurité d'emploi observé chez les adultes. Selon les données pharmacocinétiques de 10 de ces patients pédiatriques, le profil pharmacocinétique paraît similaire à celui des patients ≥ 18 ans. Dans une étude (Etude 03579) chez 136 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 11 mois à 17 ans, traités avec des doses de suspension buvable de posaconazole allant jusqu'à 18 mg/kg/jour réparties en 3 fois par jour, environ 50 % ont atteint la cible prédéfinie (C_{moy} au jour 7 entre 500 ng/mL et 2 500 ng/mL) (voir rubrique 5.2).

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Evaluation de l'électrocardiogramme

Des ECG multiples collectés sur une période de 12 heures à des intervalles pré-définis ont été réalisés avant et pendant l'administration de suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour avec des repas riches en graisse) chez 173 volontaires sains, hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans. Aucun changement clinique significatif de l'intervalle moyen QTc (Fridericia) n'a été observé par rapport à la visite initiale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le posaconazole est absorbé avec un t_{max} médian de 3 heures (chez les patients alimentés). La pharmacocinétique du posaconazole est linéaire suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples jusqu'à 800 mg lorsque le traitement est administré avec un repas riche en graisse. Il n'a pas été observé d'augmentation supplémentaire de l'exposition à des doses journalières supérieures à 800 mg chez des patients et des volontaires sains. A jeun, l'ASC a augmenté en moindre proportion au-delà de la dose de 200 mg. Chez les volontaires sains à jeun, le fractionnement de la dose journalière totale (800 mg) en 200 mg quatre fois par jour comparé à 400 mg deux fois par jour, a montré une augmentation de l'exposition du posaconazole de 2,6 fois.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale chez les volontaires sains

L'absorption de posaconazole est significativement augmentée, avec une C_{max} et une ASC augmentées respectivement d'environ 330 % et 360 %, lorsque le posaconazole 400 mg (une fois par jour) est administré pendant ou immédiatement après un repas riche en graisse (~ 50 grammes de graisse) par rapport à l'administration avant un repas. L'ASC du posaconazole est 4 fois supérieure quand il est administré avec un repas riche en graisse (~ 50 grammes de graisse) et environ 2,6 fois supérieure quand il est administré avec un repas pauvre en graisse ou avec un complément nutritionnel (14 grammes de graisse) par rapport à une administration à jeun (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Distribution

Le posaconazole est lentement absorbé et lentement éliminé avec un large volume apparent de distribution (1 774 L) et il est fortement lié aux protéines (> 98 %), principalement à l'albumine sérique.

Biotransformation

Le posaconazole n'a aucun métabolite principal circulant et ses concentrations sont peu susceptibles d'être modifiées par les inhibiteurs des enzymes CYP450. Parmi les métabolites circulants du posaconazole, la majorité est glycurono-conjugués avec seulement des quantités minimales de métabolites oxydés (CYP450 médiés). La quantité des métabolites excrétés dans les urines et les fèces représente approximativement 17 % de la dose administrée radiomarquée.

Élimination

Le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de 35 heures (de 20 à 66 heures). Après administration de ^{14}C -posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la

dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). L'état d'équilibre est atteint dans les 7 à 10 jours suivant l'administration en doses multiples.

Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

Enfants (< 18 ans)

Suite à l'administration de 800 mg par jour de posaconazole en dose fractionnée pour le traitement des infections fongiques invasives, les concentrations plasmatiques minimales moyennes de 12 patients âgés de 8 à 17 ans (776 ng/mL) étaient similaires aux concentrations de 194 patients âgés de 18 à 64 ans (817 ng/mL). De même, dans les études en prophylaxie, la concentration moyenne de posaconazole (C_{moy}) à l'état d'équilibre était comparable parmi dix adolescents (âgés de 13 à 17 ans) à la C_{moy} observée chez l'adulte (≥ 18 ans). Dans une étude chez 136 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 11 mois à 17 ans, traités avec des doses de suspension buvable de posaconazole allant jusqu'à 18 mg/kg/jour réparties en 3 fois par jour, environ 50 % ont atteint la cible prédéfinie (C_{moy} au jour 7 entre 500 ng/mL et 2 500 ng/mL). En général, les expositions tendaient à être plus élevées chez les patients les plus âgés (de 7 ans à moins de 18 ans) que chez les patients plus jeunes (de 2 ans à moins de 7 ans).

Sexe

La pharmacocinétique du posaconazole est comparable chez les hommes et les femmes.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Une augmentation de la C_{max} (26 %) et de l'ASC (29 %) a été observée chez les sujets âgés (24 sujets ≥ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (24 sujets âgés de 18 à 45 ans). Cependant, dans les études cliniques d'efficacité, le profil de sécurité d'emploi du posaconazole entre les patients jeunes et les patients âgés était similaire.

Race

Il y a une légère diminution (16 %) de l'ASC et de la C_{max} de la suspension buvable de posaconazole chez les sujets noirs comparativement aux sujets caucasiens. Cependant, le profil de sécurité d'emploi du posaconazole entre sujets noirs et caucasiens était similaire.

Poids

La modélisation pharmacocinétique avec une formulation orale en comprimé suggère que les patients pesant plus de 120 kg pourraient avoir une exposition moindre au posaconazole. Il est donc suggéré de surveiller étroitement le développement d'une infection fongique chez les patients pesant plus de 120 kg. Les patients de faible poids (< 60 kg), sont plus exposés à des concentrations plasmatiques supérieures de posaconazole et devront être étroitement surveillés pour la survenue d'évènements indésirables.

Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ mL/min/1,73 m²), l'ASC du posaconazole est fortement variable [> 96 % CV (coefficient de variation)] comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale [< 40 % CV]. Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Après une dose orale unique de 400 mg de suspension buvable de posaconazole chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), ou sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) (6 par groupe), l'ASC moyenne était de 1,3 à 1,6 fois supérieure à l'ASC des sujets du groupe contrôle qui avaient une fonction hépatique normale. Les concentrations de posaconazole libre n'ont pas été déterminées et il ne peut pas être exclu qu'il y ait une plus grande augmentation de l'exposition au posaconazole libre que les 60 % d'augmentation observés dans l'ASC totale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) a été prolongée d'environ 27 heures à ~ 43 heures dans les groupes respectifs. Aucune dose

d'ajustement n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère mais il convient d'être prudent en raison du risque d'exposition plasmatique accrue.

5.3. Données de sécurité préclinique

Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, des effets liés à l'inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées avec le posaconazole. Des effets suppressifs surrénaux ont été observés dans des études de toxicité chez le rat et le chien à des expositions équivalentes ou supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme.

La phospholipidose neuronale est survenue chez les chiens traités pour une durée ≥ 3 mois avec des expositions systémiques inférieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme. Ceci n'a pas été observé chez les singes traités pendant une année. Dans les études de neurotoxicité de 12 mois chez le chien et le singe, aucun effet fonctionnel n'a été observé sur le système nerveux, central ou périphérique, aux expositions systémiques supérieures à celles atteintes en thérapeutique.

Dans une étude de 2 ans chez le rat, il a été observé une phospholipidose pulmonaire entraînant une dilatation et une obstruction des alvéoles. Ces résultats ne sont pas nécessairement prédictifs d'un potentiel de modifications fonctionnelles chez l'homme.

Aucun effet sur l'électrocardiogramme, y compris sur les intervalles QT et QTc, n'a été observé dans l'étude pharmacologique de tolérance de doses chez le singe à une exposition systémique 4,6 fois supérieure aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme. L'échocardiographie n'a montré aucun signe de décompensation cardiaque dans l'étude pharmacologique de tolérance chez le rat à une exposition systémique 1,4 fois supérieure à celle obtenue en thérapeutique. Une augmentation de la tension artérielle systolique (jusqu'à 29 mm Hg) a été observée chez le rat et le singe à une exposition systémique de 1,4 et 4,6 fois supérieure respectivement, à celles observées aux doses thérapeutiques chez l'homme.

Des études de reproduction et de développement péri- et post-natal ont été conduites chez le rat. A des expositions inférieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme, le posaconazole provoque des modifications et des malformations du squelette, une dystocie, une augmentation du temps de gestation, une diminution de la taille moyenne de la portée et de la viabilité postnatale. Chez le lapin, le posaconazole est embryotoxique aux expositions supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques. Comme observés avec d'autres agents antifongiques azolés, ces effets sur la reproduction ont été considérés comme liés à un effet du traitement sur la stéroïdogénèse.

Le posaconazole n'est pas génotoxique dans les études *in vitro* et *in vivo*. Les études de carcinogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxystéarate de macroglycérol

Citrate de sodium dihydraté (E331)

Acide citrique monohydraté (E330)

Émulsion de siméthicone à 30% (contient : eau, diméticone, polysorbate 65, méthylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de macrogol Type 1, acide sorbique, acide benzoïque, acide sulfurique),

Gomme xanthane (E415)

Benzoate de sodium (E211)

Glucose liquide

Glycérol (E422)

Arôme artificiel frais de fraise (comprenant : propylène glycol, pyran(4H)-4-one, 2-éthyl-3-hydroxy, 3-hexène-1-ol, (Z), butyrate d'éthyle, propionate d'éthyle, méthyl 2-méthylpropanoate, acide butyrique, acide propionique et acétyl méthyl carbinol)

Dioxyde de titane (E171)

Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture du flacon : 30 mois.

Après première ouverture du flacon : 30 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

105 mL de suspension buvable dans un flacon en verre brun (type III) fermé par un bouchon blanc en polypropylène avec sécurité enfant et capuchon inviolable et une cuillère-mesure (polystyrène) avec 2 graduations : 2,5 mL et 5 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

OHRE PHARMA

1 RUE DES URSULINES
37000 TOURS

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

- 34009 301 894 4 3 : 105 mL suspension buvable en flacon (verre brun) + cuillère-mesure graduée à 2,5 mL et 5 mL.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

11/09/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/11/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.