

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Posaconazole Devatis suspension buvable

Composition

Principes actifs

Posaconazole.

Excipients

Polysorbate 80, gomme xanthane, benzoate de sodium (E211) (10 mg/5 ml suspension), acide citrique monohydraté, citrate de sodium (E331), glycérol, glucose liquide (1,75 g/ 5 ml), dioxyde de titane (E171), polydiméthylsiloxane, polysorbate 65, méthylcellulose, silice colloïdale, stéarate de polyéthylène glycol, mono- et diglycérides (C₁₄₋₁₈), acide sorbique, acide benzoïque (E210) (0,045 mg/5 ml suspension), acide sulfurique, arôme de cerise [contient 14,35 mg/5 ml de propylène glycol (E1520)], eau.

Posaconazole Devatis contient 3,4 mg de sodium et 1,75 g de glucose per 5 ml suspension buvable

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Suspension buvable de 200 mg de posaconazole par 5 ml (40 mg/ml).

Indications/Possibilités d'emploi

Prévention des infections fongiques invasives (telles que les infections par des moisissures et des levures), chez des patients dès l'âge de 13 ans qui présentent un risque élevé de survenue de ce type d'infections (par ex. patients présentant une neutropénie de longue date ou des receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques).

Traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte:

- Fusariose lors de résistance au traitement ou d'intolérance à l'amphotéricine B;
- Chromoblastomycose et mycétome lors de résistance au traitement ou d'intolérance à l'itraconazole;
- Coccidioïdomycose lors de résistance au traitement ou d'intolérance à l'amphotéricine B, au fluconazole ou à l'itraconazole.

La résistance à un traitement se définit comme la progression de l'infection ou l'absence d'une amélioration après au moins 7 jours d'un traitement antimycosique efficace administré à des doses thérapeutiques.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement d'infections fongiques ou dans les mesures thérapeutiques de soutien chez des patients à haut risque pour lesquels l'administration prophylactique de posaconazole est indiquée.

Remarque importante concernant la non-interchangeabilité entre Posaconazole Devatis suspension buvable et Posaconazole comprimés

Outre la suspension buvable, posaconazole est également disponible sous forme de comprimés entre autres noms commerciaux. Les formulations en comprimés et en suspension buvable ne sont pas interchangeables en raison de leurs différences de dosage. Les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être impérativement respectées.

Les comprimés représentent la forme d'administration à privilégier pour atteindre un taux optimal de posaconazole, car ils conduisent généralement à des concentrations plasmatiques plus élevées que la suspension buvable.

Mode d'emploi

Posaconazole Devatis doit être pris au cours du repas ou, chez les patients qui ne peuvent pas prendre de repas, avec une solution nutritive orale, afin d'assurer une exposition suffisante (voir «Pharmacocinétique»).

La suspension buvable doit être bien agitée avant emploi.

Posologie usuelle

Posologie recommandée pour la suspension buvable selon l'indication:

Prévention des infections fongiques invasives

- 200 mg (5 ml) trois fois par jour

La durée du traitement dépend de la rémission de la neutropénie ou de la maladie immunosuppressive. Chez les patients présentant une leucémie myéloïde aiguë ou des syndromes myélodysplasiques, le traitement prophylactique par Posaconazole Devatis doit être mis en place quelques jours avant le début attendu de la neutropénie et poursuivi pendant 7 jours après l'augmentation du nombre de neutrophiles au-delà de 500 cellules par mm³.

Traitement d'infections fongiques invasives lors de résistance ou d'intolérance au traitement standard

- 400 mg (10 ml) deux fois par jour
- chez les patients qui ne peuvent pas ingérer un repas ou une solution nutritive orale: 200 mg (5 ml) quatre fois par jour

La durée du traitement dépend de la sévérité de la maladie de fond, de la rémission d'une maladie immunosuppressive et de la réponse clinique.

Pour garantir des concentrations minimales nécessaires à l'efficacité thérapeutique (à savoir au moins 500 ng/ml à l'état d'équilibre), un suivi des concentrations thérapeutiques doit être mis en

place. Pour de plus amples informations sur les concentrations cibles à rechercher, en particulier en fonction de l'indication, il est recommandé de prendre en compte la littérature actuelle correspondante et/ou les directives thérapeutiques des sociétés spécialisées pertinentes.

Instructions posologiques particulières

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité du posaconazole chez les enfants de moins de 13 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, le posaconazole n'est pas recommandé chez les patients de moins de 13 ans (voir «Propriétés/effets» et «Pharmacocinétique»).

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du posaconazole n'est attendu chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, et un ajustement posologique n'est pas nécessaire (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Les données pharmacocinétiques ne sont disponibles qu'en nombre limité pour les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation ne peut être émise sur la nécessité d'un ajustement posologique pour ce groupe de patients. Dans les études menées auprès d'un petit nombre de sujets présentant un trouble de la fonction hépatique, l'insuffisance hépatique était associée à une augmentation de l'exposition et à un allongement de la demi-vie (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Dysfonction gastro-intestinale

Les données pharmacocinétiques ne sont disponibles qu'en nombre limité pour les patients présentant une dysfonction gastro-intestinale sévère (par ex. diarrhée sévère). Chez les patients souffrant de diarrhée sévère ou de vomissements, une surveillance étroite quant à l'apparition d'infections fongiques est nécessaire.

Poids corporel

Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg, les taux de posaconazole peuvent être augmentés, ce qui pourrait s'accompagner d'une augmentation de la toxicité. Chez ces patients, une prudence particulière est donc requise lors de l'utilisation de Posaconazole Devatis.

Chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 120 kg, l'exposition au posaconazole peut être réduite. Une surveillance particulière est donc requise chez ces patients.

Contre-indications

Utilisation concomitante de substrats du CYP3A4 présentant un potentiel d'allongement de l'intervalle QTc (avec le risque de survenue de torsades de pointes) (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»). Des exemples de médicaments dont l'utilisation concomitante avec Posaconazole est pour cette raison contre-indiquée figurent ci-après. La liste ne prétend pas être exhaustive (voir aussi «Interactions»): pimozide, halofantrine ou quinidine.

Utilisation concomitante d'alcaloïdes de l'ergot (voir «Interactions»).

Utilisation concomitante des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase simvastatine, lovastatine ou atorvastatine (voir «Interactions»).

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Troubles des électrolytes

Avant l'instauration d'un traitement par le posaconazole, il convient de déterminer les électrolytes - en particulier le potassium, le magnésium et le calcium - et de corriger les troubles éventuels si nécessaire. Pendant le traitement par le posaconazole, les concentrations d'électrolytes devraient être surveillées, car des modifications électrolytiques cliniquement pertinentes (telles que l'hypokaliémie en particulier) ont été signalées lors de l'utilisation du posaconazole. Cela s'applique en particulier chez les patients qui sont traités simultanément avec des diurétiques de l'anse.

Allongement de l'intervalle QTc

Aucune étude approfondie sur le QT n'a été réalisée avec le posaconazole. On sait néanmoins qu'il existe un risque d'allongement de l'intervalle QTc au cours des traitements par certains antimycosiques de type -azole (comme le posaconazole). Des cas de torsades de pointes ont aussi été observés sous Posaconazole Devatis (voir «Effets indésirables»). Une surveillance continue par ECG est donc recommandée pendant l'utilisation de Posaconazole Devatis.

Un risque d'allongement de l'intervalle QTc existe en particulier en cas de présence concomitante d'autres facteurs de risque tels que:

- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc
- Cardiomyopathie, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque existante
- Bradycardie sinusale
- Arythmies symptomatiques existantes
- Hypokaliémie.

Le risque est également accru en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. C'est le cas en particulier pour les substrats du CYP3A4 présentant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT (voir «Interactions»). L'utilisation concomitante de tels médicaments est donc contre-indiquée (voir «Contre-indications»).

Hépatotoxicité

Des réactions hépatiques (par ex. élévation légère à modérée des taux d'ALAT, d'ASAT, de phosphatases alcalines, de la bilirubine totale et/ou une hépatite clinique) ont été rapportées lors d'un traitement par le posaconazole. L'élévation des valeurs hépatiques était généralement réversible après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, ces taux sont revenus à la normale même sans interruption du traitement. Dans de rares cas, des réactions hépatiques graves, avec décès du patient, ont été rapportées.

Surveillance de la fonction hépatique

Une surveillance de routine à l'aide de contrôles réguliers des valeurs hépatiques et de la bilirubine s'impose chez les patients présentant une augmentation des valeurs hépatiques au cours du traitement par Posaconazole Devatis en raison du risque de survenue d'une maladie hépatique grave. Si les symptômes cliniques sont évocateurs de la survenue d'un trouble de la fonction hépatique, l'arrêt du traitement par Posaconazole Devatis est à envisager.

La prudence est de mise en cas d'emploi du posaconazole chez des patients présentant un trouble grave de la fonction hépatique. L'allongement de la demi-vie d'élimination peut provoquer une augmentation de l'exposition chez ce groupe de patients.

Hypersensibilité

On ne dispose pas d'informations sur une sensibilité croisée du posaconazole et des autres antimycosiques de type -azole. Posaconazole Devatis ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux autres antimycosiques de type -azole.

Interactions importantes

Inducteurs d'enzymes: en cas d'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 (tels que carbamazépine, éfavirenz, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine), la concentration de posaconazole peut être significativement réduite. Par conséquent, l'utilisation concomitante de posaconazole doit être évitée, sauf dans les cas où les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques (voir «Interactions»).

Sirolimus: l'utilisation concomitante avec le posaconazole n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est inévitable, les taux de sirolimus devront être régulièrement surveillés, notamment en début de thérapie, ainsi que lors de l'arrêt de Posaconazole Devatis car il peut se produire une élévation atteignant un niveau toxique (voir «Interactions»).

Substrats du CYP3A4: le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4. Des restrictions correspondantes s'appliquent donc concernant l'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le CYP3A4 (voir «Contre-indications» et «Interactions»). Cela s'applique en particulier aux médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les substrats du CYP3A4 présentant un potentiel

d'allongement de l'intervalle QTc (voir la section «Allongement de l'intervalle QTc» ci-dessus) ainsi qu'aux vinca-alcaloïdes et au vénétoclax.

Autres mises en garde

Des cas rares de syndrome hémolytique et urémique et de purpura thrombocytopénique thrombotique ont été rapportés, principalement chez des patients recevant de la ciclosporine ou du tacrolimus pour le traitement d'un rejet de greffe ou d'une réaction du greffon contre l'hôte.

Le posaconazole administré par voie orale dans la prévention et le traitement d'infections fongiques invasives est disponible sous deux formes d'administration, à savoir une suspension buvable (Posaconazole Devatis) et des comprimés gastro-résistants (entre autres noms commerciaux). Ces deux formes d'administration ne sont cependant pas interchangeables en raison de différences pharmacocinétiques. Il est donc impératif de bien respecter les recommandations posologiques indiquées pour la préparation correspondante, sans quoi il existe, dans le cas de Posaconazole comprimés, un risque de surdosage avec des effets indésirables correspondants, et, dans le cas de Posaconazole Devatis suspension buvable, un risque de dosage insuffisant (avec pour conséquence une efficacité insuffisante). Lors de la prescription, la forme d'administration souhaitée doit être indiquée de manière explicite pour éviter la délivrance par erreur de l'autre forme d'administration. Il convient également d'attirer l'attention du patient sur cet aspect lors de la première prescription.

Excipients

Ce médicament contient 10 mg/5 ml de sodium benzoate, équivalent à 2 mg/ml, et 0,045 mg/5 ml d'acide benzoïque, équivalent à 0,009 mg/ml. L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

Ce médicament contient 14,35 mg/5 ml de propylène glycol, équivalent à 2,87 mg/ml.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés. Ce médicament contient 3,4 mg/5 ml de sodium, soit moins de 1 mmol (23 mg) par dose.

Ce médicament contient 1,75 g de glucose pour 5 ml de suspension. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas le prendre.

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du posaconazole:

Le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation (enzymes de phase 2) et, *in vitro*, il est un substrat de la glycoprotéine P impliquée dans le transport excréteur (P-gp). Par conséquent, les inhibiteurs (par ex. vérapamil, ciclosporine, quinidine, clarithromycine, érythromycine, etc.) ou les

inducteurs (par ex. rifampicine, rifabutine, certains antiépileptiques, etc.) de ce mode d'élimination peuvent augmenter ou abaisser la concentration plasmatique du posaconazole.

La *rifabutine* (300 mg une fois par jour) a réduit de 57% la C_{max} (pic de concentration plasmatique) et de 51% l'ASC (aire sous la courbe) du posaconazole. L'utilisation concomitante de posaconazole et de rifabutine ou d'inducteurs similaires (par ex. la rifampicine) doit être évitée, sauf dans les cas où les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques. Concernant l'effet du posaconazole sur le taux plasmatique de la rifabutine, voir ci-après.

Efavirenz: l'efavirenz (400 mg une fois par jour) a réduit de 45% la C_{max} et de 50% l'ASC du posaconazole. L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'efavirenz est à éviter, sauf si les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques.

La *phénytoïne* (200 mg une fois par jour) a réduit de 41% la C_{max} et de 50% l'ASC du posaconazole. L'utilisation concomitante de posaconazole et de phénytoïne ou d'inducteurs similaires (carbamazépine, phénobarbital, primidone par ex.) doit être évitée, sauf dans les cas où les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques.

Fosamprénavir: l'administration répétée de fosamprénavir (700 mg 2× par jour pendant 10 jours) a entraîné une baisse de la C_{max} et de l'ASC du posaconazole en suspension buvable (200 mg 1× par jour le 1er jour, 200 mg 2× par jour le 2e jour puis 400 mg 2× par jour pendant 8 jours), respectivement de 21% et de 23%. Si une administration concomitante est nécessaire, la surveillance des concentrations de posaconazole est recommandée.

Flucloxacilline: la flucloxacilline peut (par un mécanisme qui n'est pas encore entièrement compris) diminuer la concentration plasmatique de posaconazole. L'utilisation concomitante de flucloxacilline et de posaconazole doit être évitée, sauf si les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques.

Antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons: l'utilisation concomitante de posaconazole en suspension buvable et de cimétidine (400 mg deux fois par jour) a entraîné une réduction de 39% des concentrations plasmatiques du posaconazole (C_{max} et ASC) probablement en raison d'une diminution de l'absorption due à une diminution de la production d'acide gastrique. On évitera dans la mesure du possible l'utilisation concomitante de Posaconazole Devatis, suspension buvable et d'antagonistes des récepteurs H_2 .

De même, la C_{max} et l'ASC moyenne ont été réduites lors de l'utilisation concomitante de 400 mg de posaconazole en suspension buvable et d'ésoméprazole (40 mg par jour), respectivement de 46% et 32% par rapport à l'administration de 400 mg de posaconazole seul. On évitera dans la mesure du possible l'administration concomitante de posaconazole en suspension buvable et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Médicaments qui influencent la motilité gastro-intestinale :

Le métopropramide en association avec une suspension de posaconazole entraîne une réduction des concentrations plasmatiques de posaconazole.' En cas d'administration concomitante de métopropramide et de Posaconazole Devatis, suspension buvable, une surveillance étroite est recommandée.

Le lopéramide n'a pas eu d'influence sur les concentrations plasmatiques de posaconazole. Aucun ajustement de la dose de posaconazole n'est nécessaire lors d'une administration concomitante de lopéramide et de posaconazole.

Influence du posaconazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments:

Le posaconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4. La prudence est donc de mise en cas d'utilisation concomitante de substrats du CYP3A4. Si Posaconazole Devatis est utilisé en association avec des substrats du CYP3A4 dotés d'une fenêtre thérapeutique étroite, une surveillance stricte des concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 employé et/ou de ses effets indésirables s'impose, et la dose devra éventuellement être ajustée.

Médicaments contre-indiqués avec le posaconazole:

Pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4): l'utilisation concomitante peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament et, par conséquent, un allongement de l'intervalle QTc et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. L'utilisation concomitante de posaconazole et de terféridine, d'astémizole, de cisapride, de pimozide, d'halofantrine ou de quinidine est donc contre-indiquée.

Alcaloïdes de l'ergot: le posaconazole peut augmenter la concentration plasmatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine), ce qui peut entraîner la survenue d'un ergotisme. L'utilisation concomitante de posaconazole et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée (voir «Contre-indications»).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés par l'intermédiaire du CYP3A4 (par ex. la simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine): le posaconazole peut provoquer une augmentation considérable du taux plasmatique des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4. L'utilisation concomitante est contre-indiquée en raison du risque de rhabdomyolyse.

Médicaments dont l'administration avec le posaconazole devrait être évitée:

Vinca-alcaloïdes: la plupart des vinca-alcaloïdes (par ex. la vincristine et la vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. L'utilisation concomitante de médicaments antifongiques de type -azole (comme posaconazole) peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques, ce qui peut amener à une apparition accrue des effets indésirables. Des effets indésirables graves tels que la neurotoxicité (surtout les crises convulsives et la neuropathie périphérique), une sécrétion inadéquate d'ADH et un iléus paralytique ont été signalés sous une telle comédication. Il faut donc

éviter d'utiliser des antifongiques azolés comme le posaconazole conjointement avec les vinca-alcaloïdes, sauf si les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques.

Si l'on observe une augmentation de la toxicité en cas d'utilisation concomitante il faut envisager une réduction de la dose des vinca-alcaloïdes.

Rifabutine: le posaconazole a augmenté de 31% la C_{max} et de 72% l'ASC de la rifabutine. L'utilisation concomitante de posaconazole et de rifabutine doit être évitée, sauf dans les cas où les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques. En cas d'utilisation concomitante de ces médicaments, une surveillance stricte de la numération-formule sanguine et des événements indésirables associés à l'élévation des taux de rifabutine (par ex. uvéite) s'impose.

Médicaments ne devant être utilisés avec le posaconazole qu'avec une grande prudence et pour lesquels un ajustement de la dose pourra le cas échéant s'avérer nécessaire:

Ciclosporine: chez les transplantés cardiaques ayant reçu une dose constante de ciclosporine, l'administration de 200 mg de posaconazole une fois par jour a provoqué l'augmentation des concentrations de ciclosporine, nécessitant une réduction de la dose. Des études cliniques sur l'efficacité ont rapporté des cas d'augmentation des concentrations de ciclosporine ayant entraîné des événements indésirables graves, notamment une néphrotoxicité et un cas de leucoencéphalopathie à évolution létale. Au début d'un traitement par le posaconazole chez des patients recevant déjà de la ciclosporine, la dose de ciclosporine doit être diminuée (par ex. à environ trois quarts de la dose en cours). Puis, une surveillance stricte des taux sanguins de ciclosporine s'impose pendant toute la durée de l'administration concomitante ainsi qu'à la fin du traitement par le posaconazole, et, si nécessaire, la dose de ciclosporine doit être ajustée.

Tacrolimus: le posaconazole a provoqué une augmentation de 121% de la C_{max} et de 358% de l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel). Des interactions cliniquement significatives ayant nécessité une hospitalisation et/ou l'arrêt de l'administration de posaconazole ont été observées dans le cadre d'études cliniques d'efficacité. En cas d'instauration d'un traitement par le posaconazole chez des patients prenant déjà un traitement par le tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être réduite (par ex. à un tiers de la dose en cours). Puis, une surveillance stricte du taux sanguin de tacrolimus s'impose pendant toute la durée de l'utilisation concomitante et à l'arrêt du traitement par posaconazole, et, si nécessaire, la dose de tacrolimus doit être ajustée.

Sirolimus: l'administration orale répétée du posaconazole (400 mg deux fois par jour pendant 16 jours) à des sujets sains a entraîné une augmentation moyenne d'un facteur de 6,7 et de 8,9 respectivement de la C_{max} et de l'ASC du sirolimus (dose unique de 2 mg). L'association avec le posaconazole n'est donc pas recommandée. Toutefois, si le bénéfice escompté pour le patient l'emporte sur le risque, chez les patients prenant déjà du sirolimus, la dose de sirolimus doit être réduite (par ex. à 1/10 de la dose précédente) au début du traitement, et le taux minimal du sirolimus doit être régulièrement contrôlé. Pendant toute la durée de l'utilisation concomitante ainsi qu'à l'arrêt

du posaconazole, les concentrations de sirolimus doivent également être contrôlées et la dose de sirolimus ajustée en fonction.

Médicaments antirétroviraux: étant donné que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs nonnucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTIs) sont des substrats du CYP3A4, l'on peut s'attendre à ce que le posaconazole augmente les taux plasmatiques de ces médicaments antirétroviraux. L'administration orale répétée de posaconazole (400 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir (300 mg une fois par jour pendant 7 jours) respectivement de 2,6 fois et de 3,7 fois. Cette augmentation de la C_{max} et de l'ASC a été moins forte (respectivement de 1,5 et 2,5 fois), lorsque l'atazanavir a été administré avec du ritonavir comme booster. Il est recommandé de surveiller soigneusement les effets indésirables et les effets toxiques dus à ces médicaments en cas d'utilisation concomitante avec le posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4: l'administration orale répétée de posaconazole (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} et de l'ASC du midazolam administré par voie intraveineuse (dose unique de 0,4 mg) de respectivement 1,3 fois et 4,6 fois. Le posaconazole administré à raison de 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} et de l'ASC du midazolam par voie intraveineuse de respectivement 1,6 fois et 6,2 fois. Les deux dosages de posaconazole ont entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} et de l'ASC du midazolam par voie orale (dose unique de 2 mg) de respectivement 2,2 fois et 4,5 fois. De plus, l'administration orale concomitante de posaconazole (200 mg ou 400 mg) a prolongé le temps de demi-vie terminal moyen du midazolam de 3-4 heures environ à 8-10 heures. En cas d'utilisation concomitante avec le posaconazole, il est recommandé d'envisager un ajustement de la dose de toutes les benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (par ex. midazolam, triazolam, alprazolam).

Antagonistes calciques métabolisés par le CYP3A4 (diltiazem, vérapamil, nifédipine et nisoldipine par ex.): une surveillance stricte des événements indésirables et de la survenue d'une toxicité associés aux antagonistes calciques s'impose pendant l'utilisation concomitante avec le posaconazole. Un ajustement de la dose des antagonistes calciques peut être nécessaire.

Antibiotiques macrolides: l'érythromycine et la clarithromycine étant des substrats du CYP3A4, il faut s'attendre à ce que le posaconazole provoque une augmentation du taux plasmatique de ces substances.

Substrats de la pGp: quelques antimycosiques azolés peuvent inhiber l'excrétion d'autres médicaments via la pGp. L'utilisation d'autres azoles a été notamment associée à une augmentation des taux de digoxine. Le posaconazole peut vraisemblablement augmenter lui aussi la concentration plasmatique de substrats de la pGp tels que la digoxine ou le dabigatran. Une surveillance stricte des taux de digoxine s'impose donc lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement par le posaconazole.

Paracétamol et autres substrats de l'UGT1A1: le posaconazole inhibe l'UGT1A1 *in vitro*. Aucune donnée *in vivo* correspondante n'est disponible. Du fait de l'hépatotoxicité du paracétamol, cette interaction potentielle doit être prise en compte en cas d'administration concomitante et toute comédication éventuelle doit avoir lieu avec une prudence particulière (le cas échéant, avec réduction éventuelle de la dose de paracétamol).

Sulfamides hypoglycémisants: une baisse des taux de glycémie a été observée chez quelques sujets sains prenant simultanément du glipizide et du posaconazole. Une surveillance du taux de glycémie est de mise chez les diabétiques.

Vénétoclax: l'administration concomitante de vénétoclax (un substrat du CYP3A4) et de posaconazole augmente la C_{max} et l' AUC_{0-Inf} du vénétoclax, ce qui peut accroître sa toxicité (voir «Mises en garde et précautions»). Chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), l'administration concomitante de posaconazole est contre-indiquée au début du traitement par le vénétoclax et pendant l'augmentation de la dose. Dans les autres cas, un ajustement de la dose de vénétoclax est nécessaire.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi du posaconazole chez la femme enceinte. Les expérimentations animales chez la rate et la lapine ont révélé une toxicité de reproduction (voir «Données précliniques»). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Posaconazole Devatis ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Les femmes en âge de procréer doivent recourir à une méthode de contraception fiable pendant le traitement.

Allaitement

Chez la rate, le posaconazole est excrété dans le lait (voir «Données précliniques»). Le passage du posaconazole dans le lait maternel chez l'être humain n'a pas été étudié. L'allaitement doit être interrompu avant le début d'un traitement par le posaconazole.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude sur l'effet du posaconazole sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée. Des effets indésirables tels que la somnolence et les vertiges ont toutefois été rapportés sous l'utilisation de posaconazole (voir «Effets indésirables»). Ils peuvent entraver l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines.

Effets indésirables

La sécurité de posaconazole en suspension buvable a été examinée chez un total de 2400 patients et sujets sains dans des études cliniques. 605 patients ont reçu du posaconazole pour la prévention

d'infections fongiques invasives, 428 patients pour le traitement d'infections fongiques déjà manifestes. Au total, 172 patients ont reçu du posaconazole pendant 6 mois ou plus; 58 ont reçu le traitement pendant 12 mois ou plus.

Les effets indésirables les plus fréquents lors de la prise de posaconazole en suspension buvable étaient les nausées et les céphalées.

Sont répertoriés ci-après, classés par système d'organe et par fréquence, les effets indésirables observés dans les études cliniques et post-commercialisation lors de l'utilisation de posaconazole en suspension buvable. Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$); fréquence inconnue (essentiellement sur la base d'annonces spontanées provenant de la surveillance du marché, la fréquence exacte ne peut pas être estimée).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: Neutropénie.

Occasionnels: Anémie, thrombopénie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie.

Rares: Syndrome hémolytique–urémique, purpura thrombocytopénique thrombotique, pancytopénie, troubles de la coagulation, hémorragies (non précisées).

Affections du système immunitaire

Occasionnels: Réactions allergiques.

Rares: Réactions d'hypersensibilité.

Affections endocriniennes

Rares: Insuffisance corticosurrénalienne, baisse de la gonadotrophine.

Fréquence inconnue: Pseudohyperaldostéronisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: Anorexie, hypokaliémie, autres troubles de l'équilibre électrolytique (par ex. hypophosphatémie et hypomagnésémie).

Occasionnels: Hyperglycémie.

Affections psychiatriques

Rares: Dépression, psychose.

Affections du système nerveux

Fréquents: Somnolence, céphalées, vertiges, paresthésies.

Occasionnels: Tremblement, convulsions, hypoesthésie, insomnie, aphasie, neuropathie, somnolence.

Rares: Neuropathie périphérique, encéphalopathie, syncope.

Affections oculaires

Occasionnels: Vision floue.

Rares: Diplopie, rétrécissement du champ visuel.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rares: Diminution de la capacité auditive.

Affections cardiaques

Occasionnels: Tachycardie, bradycardie, ECG anormal, extrasystoles supraventriculaires, arythmies, palpitations, allongement des intervalles QTc/QT.

Rares: Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardio-respiratoire, mort cardiaque subite.

Affections vasculaires

Occasionnels: Hypertension, hypotension, vasculite.

Rares: Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Occasionnels: Toux, épistaxis, douleurs pleurales, hoquet.

Rares: Pneumonie, pneumonie interstitielle, hypertension pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: Nausées (10,4%).

Fréquents: Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence, constipation, sécheresse de la bouche.

Occasionnels: Reflux gastro-oesophagien, ulcères buccaux, pancréatite, œdème buccal.

Rares: Hémorragie gastro-intestinale, iléus.

Affections hépatobiliaires

Fréquents: élévation des valeurs hépatiques (comme ALAT, ASAT, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT).

Occasionnels: Ictère, lésions des cellules hépatiques, hépatomégalie, hépatite.

Rares: Cholestase, insuffisance hépatique, hépato-splénomégalie, douleur à la pression au niveau du foie, hépatite cholestatique.

Fréquence inconnue: Troubles sévères de la fonction hépatique conduisant au décès du patient.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: Eruption cutanée (y compris exanthème maculeux et maculo-papuleux), prurit.

Occasionnels: Alopécie.

Rares: Exanthème vésiculaire, syndrome de Stevens-Johnson.

Fréquence inconnue: Réaction de photosensibilité.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Occasionnels: Douleurs dans les extrémités, douleurs dorsales, tonus musculaire accru.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: élévation du taux sérique de créatinine, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale.

Rares: Acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle.

Affections des organes de reproduction et du sein

Occasionnels: Troubles de la menstruation.

Rares: Douleurs dans les seins.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: Fatigue, asthénie, fièvre.

Occasionnels: Mucosite, œdèmes, sensation de faiblesse, douleurs, frissons.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez des patients d'études cliniques recevant du posaconazole à une posologie pouvant atteindre 1600 mg/jour par rapport aux patients recevant des doses plus faibles. Un surdosage accidentel a été rapporté chez un patient ayant pris du posaconazole à raison de deux fois 1200 mg par jour pendant trois jours. Le médecin investigateur n'a observé aucun effet indésirable.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Des mesures de soutien peuvent le cas échéant être envisagées. Le posaconazole n'est pas dialysable.

Propriétés/Effets

Code ATC

J02AC04

Mécanisme d'action

Le posaconazole inhibe une enzyme, le lanostérol-14 alpha déméthylase (CYP51), qui agit comme catalyseur dans une phase essentielle de la synthèse biologique de l'ergostérol.

Pharmacodynamique

Microbiologie:

Une corrélation unique entre les valeurs CMI et l'efficacité clinique n'a pas encore été prouvée pour posaconazole. Par conséquent, ils n'existent actuellement aussi aucunes concentrations critiques établies (Breakpoints) selon la méthode de l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Concernant l'activité *in vitro* du posaconazole, on dispose des données figurant dans le Tableau 1, qui sont basées sur deux études de surveillance dans chacune desquelles >3000 isolats cliniques de champignons provenant du monde entier ont été analysés (isolats de levures et moisissures de 2014 et 2015 respectivement isolats de moisissures de 2010-2018). La signification clinique de ces données *in vitro* est toutefois inconnue.

Tableau 1: Activité in vitro de posaconazole face aux espèces fongiques

Organismes	Nombre d'isolats analysés	CMI ₅₀ mg/l	CMI ₉₀ mg/l
<i>Levures</i>			
<i>Candida albicans</i>	1310	0,03	0,06
<i>Candida glabrata</i>	514	0,5	1
<i>Candida parapsilosis</i>	417	0,06	0,12
<i>Candida tropicalis</i>	264	0,03	0,12
<i>Candida krusei</i>	93	0,25	0,5
<i>Candida dubliniensis</i>	58	0,03	0,06
<i>Candida lusitanae</i>	39	0,06	0,12
<i>Candida orthopsilosis</i>	34	0,12	0,12
<i>Candida kefyr</i>	22	0,06	0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	14	0,5	>8
<i>Cryptococcus neoformans</i> var <i>grubii</i>	78	0,12	0,25
<i>Exophiala dermatitidis</i>	15	0,25	0,5
<i>Moisissures</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	391	0,25	0,5
<i>Aspergillus niger</i>	15	0,25	0,5
<i>Aspergillus terreus</i>	12	0,25	0,5
<i>Aspergillus nidulans</i>	8	0,25	
<i>Scedosporium apiospermum</i> / <i>S. boydii</i>	65	1	2
<i>Autres champignons</i>			
<i>Fusarium solani</i> SC	15	>8	>8
<i>Mucorales</i> spp	81	1	2
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	21	0,5	1

Les données microbiologiques indiquent en outre que le posaconazole agit efficacement contre *Rhizomucor*, *Mucor* et *Rhizopus*, mais les données cliniques sont trop limitées pour évaluer définitivement l'efficacité du posaconazole sur ces agents pathogènes.

Résistances:

Il existe des isolats cliniques connus qui présentent une sensibilité réduite au posaconazole. Le mécanisme principal de résistance est l'acquisition de substitutions au niveau de la protéine cible, CYP51.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique:

L'effet antimycosique du posaconazole est clairement dépendant des taux plasmatiques atteints. Pour obtenir les concentrations plasmatiques adéquates, les schémas de dosage recommandés doivent être absolument respectés.

Associations avec d'autres antimycosiques:

L'utilisation concomitante de plusieurs antimycosiques ne devrait pas affecter l'efficacité du posaconazole ou des autres traitements. Il n'existe toutefois pas de données cliniques indiquant que les traitements concomitants présentent des bénéfices supplémentaires.

Efficacité clinique

Prévention des infections fongiques invasives:

Deux études contrôlées avec un principe actif, randomisées, à grande échelle ont analysé l'efficacité du posaconazole dans la prévention des infections fongiques invasives chez des patients présentant un risque élevé.

Dans une étude en double aveugle réalisée chez n=600 receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogènes ayant présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GvHD), le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) a été comparé au fluconazole (400 mg une fois par jour). La deuxième étude, randomisée en simple aveugle (évaluateur), a été réalisée chez n=602 patients présentant une neutropénie et recevant une chimiothérapie cytotoxique pour le traitement d'une leucémie myéloïde aiguë (AML) ou d'un syndrome myélodysplasique (MDS). L'étude avait pour but de comparer le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) au fluconazole (400 mg une fois par jour) ou à l'itraconazole (200 mg deux fois par jour).

Dans l'étude portant sur les receveurs de greffes, la durée moyenne de traitement dans les deux groupes de traitement a été d'environ 80 jours. La mortalité globale sous posaconazole (25%) et fluconazole (28%) était comparable. En revanche, la proportion des décès dus aux infections fongiques invasives du groupe posaconazole (4/301) était significativement inférieure à celle du groupe fluconazole (12/299; p=0,0413).

Dans l'étude portant sur les patients neutropéniques atteints d'AML ou de MDS, la durée moyenne du traitement était de 25 à 29 jours. La mortalité globale était significativement inférieure sous posaconazole à celle des groupes de comparaison (posaconazole 49/304 [16%] vs. fluconazole/itraconazole 67/298 [22%] p=0,048). L'avantage de survie a pu être constaté aussi bien lorsque toutes les causes de décès étaient considérées (p=0,0354) que lorsque seuls les cas de décès dus aux infections fongiques invasives étaient pris en compte (p=0,0209).

Dans les deux études, les critères d'évaluation principaux de l'efficacité étaient, d'une part, l'incidence des infections fongiques invasives manifestes/suspectées pendant la phase de traitement (c'est-à-dire entre la randomisation ou le début du traitement et 7 jours après l'administration de la dernière dose) et, d'autre part, 16 semaines après la randomisation. Les résultats des deux études étaient cohérents. Le pourcentage de patients atteints d'une infection fongique invasive manifeste ou

suspectée (indépendamment de l'agent pathogène) pendant la phase de traitement était de 2% sous posaconazole et donc significativement inférieur statistiquement à celui des groupes de comparaison, chacun avec 8% ($p \leq 0,0038$).

La proportion de patients atteints d'une infection fongique invasive manifeste ou suspectée (indépendamment de l'agent pathogène) jusqu'à 16 semaines après randomisation était de 5% sous posaconazole, de 9-11% dans les groupes de comparaison. Ici, la différence n'était significative statistiquement que dans l'étude sur les patients atteints d'AML ou de MDS ($p = 0,0031$).

L'infection survenue la plus fréquemment dans les deux études des traitements préventifs était l'aspergillose. Le nombre d'infections par *Aspergillus* était significativement inférieur (1%) chez les patients recevant un traitement préventif par le posaconazole que dans les groupes de comparaison (environ 7%; $p \leq 0,0059$).

Infections fongiques invasives

Une étude non comparative a évalué le traitement de «sauvetage» (salvage) par le posaconazole en suspension buvable à raison de 800 mg/jour en plusieurs doses à un total de $n = 51$ patients présentant une infection fongique invasive ne répondant pas au traitement par l'amphotéricine B (y compris les formulations liposomales) ou par l'itraconazole ou à des patients présentant une intolérance à ces deux substances. Les résultats cliniques ont été comparés à ceux d'un groupe de témoins externes, obtenus par l'évaluation rétrospective des dossiers médicaux. Le groupe de témoins externes était composé de patients dont la plupart étaient traités en même temps et dans les mêmes centres que les patients du groupe traité par le posaconazole.

Fusariose: 11 des 24 patients présentant une fusariose manifeste ou une suspicion de fusariose ont été traités avec succès par posaconazole administré à raison de 800 mg/jour pendant une durée médiane de 124 jours, mais pouvant atteindre 212 jours. Parmi les 18 patients qui présentaient une intolérance à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou une infection ne répondant pas au traitement par l'amphotéricine B ou par l'itraconazole, 7 patients ont été considérés comme répondant au traitement.

Chromoblastomycose/mycétome: 9 des 11 patients ont été traités avec succès par le posaconazole administré à raison de 800 mg/jour pendant une durée médiane de 268 jours, mais pouvant atteindre 377 jours. Cinq de ces patients présentaient une chromoblastomycose par *Fonsecaea pedrosoi* et 4 patients un mycétome, causé le plus souvent par un champignon de l'espèce *Madurella*.

Coccidioïdomycose: 11 des 16 patients ont été traités avec succès par le posaconazole administré à raison de 800 mg/jour pendant une durée médiane de 296 jours, mais pouvant atteindre 460 jours (à la fin du traitement: rémission complète ou partielle des symptômes ou des résultats cliniques présents au début du traitement).

Emploi chez les patients pédiatriques

Dans une étude, 16 patients âgés de 8 à 17 ans et présentant des infections fongiques invasives ont reçu une dose de 800 mg/jour de posaconazole en suspension buvable. Cette étude n'a pas mis en évidence de résultats allant au-delà du profil de sécurité connu chez l'adulte.

En outre, douze patients âgés de 13 à 17 ans ont reçu 600 mg/jour de posaconazole en prévention d'une infection fongique invasive. Le profil de sécurité observé chez ces patients semble être comparable à celui observé chez l'adulte (voir aussi «Pharmacocinétique», paragraphe «Cinétique pour certains groupes de patients»).

On ne dispose pas de données suffisantes sur la sécurité et l'efficacité du posaconazole chez les patients âgés de moins de 13 ans. Il n'existe que des données en nombre limité d'études sur le traitement préventif des infections fongiques invasives pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Pharmacocinétique

Absorption

Lorsque Posaconazole Devatis suspension buvable est pris avec un repas, le posaconazole est absorbé avec un t_{\max} médian de 3 heures et – lors de la prise d'un repas très riche en graisses – la pharmacocinétique de l'absorption est linéaire dans un domaine de doses allant jusqu'à 800 mg. En revanche, aucune augmentation supplémentaire de l'exposition n'a été observée lors de l'administration de plus de 800 mg par jour. Lors d'une prise à jeun, l'ASC a augmenté en moindre proportion au-delà de la dose de 200 mg. La répartition de la dose journalière totale (800 mg) en quatre doses de 200 mg par jour par rapport à deux doses de 400 mg par jour a entraîné une augmentation de 58% de l'exposition au posaconazole chez des sujets sains à jeun pendant 48 heures.

L'état d'équilibre a été atteint après 7-10 jours.

Effet de l'alimentation sur l'absorption

Chez des sujets sains, l'ASC du posaconazole augmentait d'un facteur 2,6 lorsqu'il était pris au cours d'un repas sans graisse ou avec une solution nutritive orale (14 grammes de graisses), et d'un facteur 4 lorsqu'il était pris au cours d'un repas très riche en graisses (environ 50 grammes de graisses) par rapport à une prise à jeun. Posaconazole Devatis suspension buvable doit être pris au cours d'un repas ou avec une solution nutritive orale (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Distribution

Le posaconazole est lié en grande partie aux protéines (>98%), principalement à la sérumalbumine. Il a un volume de distribution moyen apparent de 1774 litres.

Métabolisme

Le posaconazole n'a pas de grands métabolites circulants. Les concentrations de posaconazole ne sont probablement pas modifiées par les inhibiteurs des enzymes CYP450. La plupart des

métabolites circulants sont composés de glucuronoconjugués du posaconazole. Seules de faibles quantités de métabolites oxydés (médiés par les CYP450) ont été observées.

Élimination

Après administration de la suspension buvable, le posaconazole est éliminé avec une demi-vie moyenne de 35 heures (entre 20 et 66 heures).

Après administration de posaconazole marqué au carbone 14, 77% de la substance radiomarquée sont retrouvés dans les selles, dont la majorité (66% de la dose radiomarquée) est constituée de posaconazole inchangé. 14% de la dose radiomarquée ont été éliminés par voie urinaire, <0,2% de la dose radiomarquée étant éliminé dans l'urine sous la forme de posaconazole inchangé.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants et adolescents

Après administration de 800 mg/jour d'une suspension buvable de posaconazole (divisée en deux doses individuelles) pour le traitement des maladies fongiques invasives, le taux minimal plasmatique moyen (776 ng/ml) chez 12 patients âgés de 8 à 17 ans était environ comparable à celui de 194 patients adultes (817 ng/ml). Également dans les études sur la prévention des infections fongiques invasives, la concentration moyenne de posaconazole chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans (n=10) était semblable à celle des adultes.

Dans une étude menée auprès de 136 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 11 mois à 17 ans traités par le posaconazole en suspension buvable à des doses allant jusqu' à 18 mg/kg par jour réparties sur trois doses individuelles, environ 50% des patients ont atteint jusqu'au jour 7 la concentration cible prédéfinie (C_{avg}) de 500-2500 ng/ml avec une variabilité interindividuelle élevée. L'exposition chez les adolescents et les enfants plus âgés (7 à <18 ans) avait tendance à être plus élevée que chez les enfants plus jeunes (2 à <7 ans).

Patients âgés

La pharmacocinétique du posaconazole en comprimés est comparable chez les patients jeunes et âgés. Sous suspension buvable, chez 24 sujets âgés la C_{max} et l'ASC étaient respectivement de 26% et 29% supérieures à celles mesurées chez 24 sujets âgés de 18 à 45 ans. Le profil de sécurité du posaconazole observé dans des études cliniques d'efficacité était comparable chez les patients jeunes et âgés.

Troubles de la fonction rénale

Aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du posaconazole n'a été observé après administration d'une dose unique chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (n=18, $ClCr \geq 20$ ml/min/1,73 m²). L'ASC du posaconazole a présenté une variation considérable chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (n=6,

$Cl_{Cr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (>96% CV [coefficient de variation]) par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale plus légère (<40% CV).

En raison de la grande variabilité de l'exposition, les concentrations de posaconazole doivent être plus étroitement contrôlées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Le posaconazole n'est pas dialysable.

Troubles de la fonction hépatique

Dans une étude menée auprès de $n=12$ patients atteints d'insuffisance hépatique, une augmentation de l'exposition a été observée, associée à un allongement de la demi-vie (26,6 heures en cas d'insuffisance hépatique légère, 35,3 heures en cas d'insuffisance hépatique modérée et 46,1 heures en cas d'insuffisance hépatique grave, par rapport à 22,1 heures pour des patients présentant une fonction hépatique normale). On peut supposer que l'ASC à l'équilibre augmente d'un facteur 2 chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Le nombre de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique étant limité, la prudence est de mise en cas d'emploi de posaconazole chez ces patients.

Sexe

La pharmacocinétique du posaconazole est comparable chez l'homme et la femme. Il est par conséquent inutile d'ajuster la dose de Posaconazole Devatis en fonction du sexe.

Groupe ethnique

L'ASC et la C_{max} du posaconazole étaient légèrement plus faibles (16%) chez les patients de peau noire que chez les patients de peau blanche. Le profil de sécurité du posaconazole était toutefois comparable pour les patients de peau blanche et de peau noire.

Données précliniques

Comme pour les autres antimycosiques du type -azole, des effets associés à une inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés après une utilisation répétée de posaconazole dans des études de toxicité. Dans des études de toxicité menées sur des rats et des chiens, des effets supresseurs sur la synthèse par les glandes surrénales ont été observés pour des expositions équivalentes ou supérieures à l'exposition atteinte après l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme.

Une phospholipidose neuronale a été observée chez des chiens traités pendant une période de 3 mois ou plus et chez lesquels l'exposition systémique était inférieure à l'exposition atteinte après l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme. Ce constat n'a pas été fait chez des singes recevant un traitement chronique. Dans des études de douze mois visant à déterminer la neurotoxicité chez le chien et le singe, aucun effet sur la fonction du système nerveux central ou périphérique n'a été décrit en cas d'exposition systémique supérieure à l'exposition ciblée avec des doses thérapeutiques.

Dans une étude de deux ans chez le rat, une phospholipidose pulmonaire ayant entraîné une dilatation et une obstruction des alvéoles a été observée. Une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires a été observée chez des singes lors d'une exposition systémique 2,2 fois supérieure à l'exposition thérapeutique chez l'être humain.

Dans une étude visant à évaluer le profil de sécurité pharmacologique de l'administration répétée de posaconazole chez le singe, aucune modification de l'ECG, telle que des modifications de l'intervalle QT ou de l'intervalle QTc, n'a été observée à des concentrations plasmatiques maximales supérieures de 8,5 fois aux concentrations atteintes avec l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme. Dans une étude visant à évaluer le profil de sécurité pharmacologique de l'administration répétée de posaconazole chez le rat, les échographies n'ont pas mis à jour une insuffisance cardiaque décompensée en cas d'exposition systémique supérieure de 2,1 fois à l'exposition atteinte avec l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme. Une augmentation de la pression systolique et artérielle (jusqu'à 29 mmHg) a été rapportée chez le rat et le singe en cas d'exposition systémique supérieure (de 2,1 fois chez le rat et de 8,5 fois chez le singe) à l'exposition atteinte avec l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme. Une augmentation du poids du cœur a été observée chez des singes lors d'une exposition systémique supérieure de 2,2 fois à l'exposition thérapeutique chez l'être humain.

Des études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas indiqué de génotoxicité pour le posaconazole. Des études de carcinogénicité n'ont pas mis à jour de risques particuliers pour l'homme.

Des études sur la fonction de reproduction et le développement périnatal et postnatal ont été menées chez la rate. Le traitement par posaconazole a entraîné des résorptions fœtales et des portées plus petites, des modifications au niveau du système squelettique ainsi que des malformations du squelette, des cas de dystocie, un allongement de la gestation, une diminution de la taille moyenne des petits et une diminution de la viabilité postnatale en cas d'exposition inférieure à l'exposition atteinte avec l'administration de doses thérapeutiques chez l'homme. Chez le lapin, le posaconazole a présenté des effets embryotoxiques en cas d'exposition supérieure à l'exposition atteinte avec l'administration de doses thérapeutiques. Comme pour les autres antimycosiques de type -azole, ces effets sur la fonction de reproduction ont été attribués aux effets du traitement sur la synthèse de l'hormone stéroïdienne.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

À utiliser dans les 4 semaines après ouverture.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C. Ne pas congeler.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Bien agiter avant emploi.

Numéro d'autorisation

67594 (Swissmedic).

Présentation

Flacons contenant 105 ml [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Février 2025