

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

Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants

Composition

Principes actifs

Posaconazole

Excipients

Acéto-succinate d'hypromellose, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique (E468) (correspond à un maximum de 2,25 mg de sodium), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 4000 (E1521), talc, oxyde de fer jaune (E172).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimé gastro-résistant à 100 mg de posaconazole

Indications/Possibilités d'emploi

Prévention des infections fongiques invasives (comme 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'infection (patients présentant une neutropénie de longue date ou receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques, par exemple).

Traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte:

- Fusariose en présence d'une résistance ou d'une intolérance au traitement par l'amphotéricine B;
- Chromoblastomycose et mycétome en présence d'une résistance ou d'une intolérance au traitement par l'itraconazole;
- Coccidioïdomycose en présence d'une résistance ou d'une intolérance au traitement par l'amphotéricine B, le fluconazole ou 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 administré 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 Devatis comprimés gastro-résistants

Outre la formulation en comprimés gastro-résistants, Posaconazole Devatis est également disponible sous forme de suspension buvable. Les formulations en comprimés gastro-résistants 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.

Posologie usuelle

Posologie recommandée pour les comprimés gastro-résistants selon l'indication

Prévention des infections fongiques invasives:

1^{er} jour: 300 mg (c'est-à-dire 3 comprimés à 100 mg) deux fois dans la journée

A partir du 2^e jour: 300 mg (c'est-à-dire 3 comprimés à 100 mg) une fois par jour

La durée du traitement dépend de la rémission de la neutropénie ou de l'immunosuppression. 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 escompté de la neutropénie et poursuivi pendant 7 jours après l'augmentation du nombre de neutrophiles au-delà de 500 cellules par mm³.

Traitement des infections fongiques invasives en cas de résistance au traitement ou d'intolérance au traitement standard:

1^{er} jour: 300 mg (c'est-à-dire 3 comprimés à 100 mg) deux fois dans la journée

A partir du 2^e jour: 300 mg (c'est-à-dire 3 comprimés à 100 mg) une fois par jour

La durée du traitement dépend de la sévérité de la maladie de fond, de la rémission de l'immunosuppression et de la réponse clinique.

Pour assurer dans toute la mesure du possible des concentrations de posaconazole optimales, un drug monitoring thérapeutique (TDM) est recommandé dans le cas d'une durée de traitement préventif de plus de 7 jours ainsi que du traitement d'infections fongiques invasives. En principe, la concentration de posaconazole à l'équilibre doit être d'au minimum 500 ng/ml (voir également «Propriétés/Effets»). Pour des indications plus détaillées concernant les concentrations cibles recherchées, notamment en fonction de l'indication, il est recommandé de prendre en compte la littérature actuelle et les directives thérapeutiques des sociétés professionnelles pertinentes. Pour le

traitement d'infections fongiques invasives manifestes, des concentrations de posaconazole d'au minimum 1250 ng/ml sont en partie recommandées.

Du fait des propriétés pharmacocinétiques, une première détermination de la concentration de posaconazole est conseillée au bout d'une semaine environ. D'autres contrôles devront être réalisés à intervalles de deux semaines, éventuellement plus souvent (par exemple en cas de comédications, d'insuffisance rénale sévère ou de diarrhée).

Si une concentration de posaconazole de 500 ng/ml n'est pas atteinte, il est recommandé d'augmenter la dose de 100 mg/jour (soit à 4 comprimés à 100 mg une fois par jour). En présence d'un taux de posaconazole nettement élevé ou d'effets indésirables intolérables, la dose sera réduite à 200 mg/jour.

Mode d'administration

Les comprimés gastro-résistants de Posaconazole Devatis peuvent être pris indépendamment des repas. Chaque patient devra néanmoins veiller à toujours les prendre dans les mêmes conditions (soit toujours à jeun, soit toujours avec un repas).

Instructions posologiques particulières

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants chez les enfants âgés de moins de 13 ans n'ont pas été examinées. L'utilisation de cette forme pharmaceutique n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 13 ans (voir «Propriétés/Effets» et «Pharmacocinétique»).

Patients âgés

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

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du posaconazole n'est attendu en cas de troubles de la fonction rénale; un ajustement de la dose n'est donc pas nécessaire (voir «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles qu'en nombre limité pour les patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Par conséquent, aucune recommandation ne peut être émise sur la nécessité d'un ajustement de la dose. Dans les études menées auprès d'un petit nombre de sujets présentant un trouble de la fonction hépatique, la réduction de la fonction 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»). L'utilisation de Posaconazole Devatis comprimés

gastro-résistants chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère exige donc un contrôle étroit des concentrations de posaconazole.

Troubles gastro-intestinaux

Des données pharmacocinétiques ne sont disponibles qu'en nombre limité pour les patients souffrant de dysfonctionnements gastro-intestinaux sévères (par ex. de diarrhées sévères). Les patients atteints de diarrhées sévères ou de vomissements doivent être étroitement surveillés.

Poids corporel

Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg, les taux de posaconazole peuvent être élevés, ce qui pourrait être associé à une toxicité accrue. Chez ces patients, l'utilisation de Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants devra donc s'effectuer avec une grande prudence.

Chez les patients dont le poids corporel est supérieur à 120 kg, l'exposition au posaconazole peut être réduite. Ces patients devront donc faire l'objet d'une surveillance particulière.

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 Devatis 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 d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (simvastatine, lovastatine et 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

Une étude approfondie du QT (thorough QT study) n'a pas été réalisée avec le posaconazole. On sait toutefois 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 survenue de torsades de pointes ont été observés également sous posaconazole (voir «Effets indésirables»). Une surveillance continue par ECG est donc recommandée pendant l'utilisation de Posaconazole Devatis.

Il existe un risque d'allongement de l'intervalle QTc en particulier en présence d'autres facteurs de risques concomitants comme:

- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc
- Cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque
- 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 notamment 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 valeurs d'ALAT, d'ASAT, de phosphatase alcaline, 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 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. Les taux d'enzymes hépatiques et les taux de bilirubine devront être contrôlés à intervalles réguliers. 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 au posaconazole et à d'autres antimycosiques de type -azole. Posaconazole Devatis ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité à d'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 considérablement 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 de rares 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 Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants et Posaconazole Devatis suspension buvable. 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 Devatis 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.

On notera en particulier qu'avec Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants les concentrations de posaconazole atteintes sont supérieures à celles obtenues lors de l'utilisation de Posaconazole Devatis suspension buvable. Dans certains cas, de très hautes concentrations peuvent être atteintes. Pour les concentrations de posaconazole >4000 ng/ml, on ne dispose pas encore d'expériences suffisantes, de sorte qu'une toxicité potentielle ne peut être exclue.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

Sauf indication contraire, les données décrites ci-après ont été obtenues avec la suspension buvable. Etant donné les concentrations supérieures de posaconazole obtenues lors de l'utilisation des comprimés, il existe, avec cette forme galénique, un risque accru d'interactions ou de modifications des concentrations plasmatiques des partenaires d'interaction plus importantes que celles observées avec la suspension buvable.

Les principaux résultats des études d'interactions sont décrits ci-après. Pour de plus amples détails concernant ces études, voir l'information professionnelle de Posaconazole Devatis suspension buvable.

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 cette voie 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} et de 51% l'ASC 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 4% 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 si les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques.

Fosamprenavir: l'administration répétée de fosamprenavir (2x jour 700 mg pendant 10 jours) a fait baisser la C_{max} et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (1x 200 mg le 1^{er} jour, 2x 200 mg le 2^e jour, puis 2x par jour 400 mg pendant 8 jours) respectivement de 21% et de 23%. Si une administration concomitante est nécessaire, la surveillance de la concentration de posaconazole est recommandée.

Antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP):

L'utilisation concomitante de posaconazole en comprimés et d'antiacides, d'antagonistes des récepteurs H₂ et d'IPP n'a pas entraîné d'effets cliniques significatifs. Un ajustement de la dose n'est donc pas nécessaire en cas d'utilisation concomitante de Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants avec des antiacides, des antagonistes des récepteurs H₂ ou des IPP.

Médicaments ayant un impact sur la motilité gastro-intestinale:

L'administration concomitante de métoprolol avec Posaconazole Devatis comprimés a abouti à une réduction de l'exposition au posaconazole de 7% seulement, ce qui ne peut être considéré comme significatif sur le plan clinique.

Le loperamide n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques de posaconazole. Lorsque le loperamide et le posaconazole sont administrés de manière concomitante, un ajustement de la dose du posaconazole n'est pas nécessaire.

Influence du posaconazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments:

Le posaconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Il convient donc d'être prudent en cas d'utilisation concomitante avec des substrats du CYP3A4. Si Posaconazole Devatis est administré en même temps que des substrats du CYP3A4 dotés d'une fenêtre thérapeutique étroite, il convient de surveiller étroitement les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou ses effets indésirables, et d'ajuster si nécessaire la dose.

Médicaments contre-indiqués avec le posaconazole:

Quinidine, halofantrine et pimozide: l'utilisation concomitante de ces médicaments peut provoquer une augmentation de leurs concentrations plasmatiques et, par conséquent, un allongement de l'intervalle QTc, ainsi que, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. L'utilisation concomitante de posaconazole et d'astémizole, quinidine, cisapride, halofantrine, pimozide ou terfénaire 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 du fait 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 en suspension buvable 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 si les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques. En cas d'utilisation concomitante avec ce médicament, une surveillance stricte de l'hémogramme complet et des événements indésirables associés à l'élévation des taux de rifabutine (par ex. uvéite) s'impose. Sous traitement de Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants, il faut s'attendre à une modification plus importante de la pharmacocinétique de la rifabutine du fait de l'exposition plus élevée.

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 posaconazole 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, tels qu'une néphrotoxicité et un cas de leucoencéphalopathie à évolution létale. Au début d'un traitement de 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 de posaconazole et, si nécessaire, la dose de ciclosporine doit être ajustée.

Tacrolimus: le posaconazole en suspension buvable a provoqué une augmentation de 121% de la C_{max} et de 358% de l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05mg/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'utilisation de posaconazole en comprimés, il faut s'attendre à une modification encore plus importante de la pharmacocinétique du tacrolimus du fait de l'exposition plus élevée.

En cas d'instauration d'un traitement de posaconazole chez des patients prenant déjà un traitement de 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, ainsi que lors de l'arrêt du traitement de posaconazole et, si nécessaire, la dose de tacrolimus doit être ajustée.

Sirolimus: chez des sujets sains, l'administration répétée de posaconazole en suspension buvable a entraîné une augmentation moyenne de 6,7 fois de la C_{max} et de 8,9 fois de l'ASC du sirolimus. En cas d'utilisation de posaconazole en comprimés, l'on peut s'attendre à une modification encore plus importante de la pharmacocinétique du sirolimus du fait de l'exposition plus élevée.

L'association avec le posaconazole n'est pas recommandée. Si toutefois les bénéfices attendus pour le patient sont supérieurs aux risques, il conviendra en début de traitement par le posaconazole de patients prenant déjà du sirolimus, de réduire la dose de sirolimus en conséquence (par ex. à 1/10 de la dose précédente) et de contrôler fréquemment le taux minimal de sirolimus. Pendant toute la durée de l'utilisation concomitante ainsi qu'à l'arrêt du posaconazole, les concentrations de sirolimus doivent 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 non-nucléosidiques 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 répétée du posaconazole en suspension buvable a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir respectivement de 2,6 fois et de 3,7 fois. Cette augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir a été moins forte, en moyenne respectivement de 1,5 fois et de 2,5 fois, lorsque l'atazanavir a été administré avec du ritonavir comme booster. En cas d'utilisation de posaconazole en comprimés, l'on peut s'attendre à de plus fortes modifications de la pharmacocinétique des médicaments antirétroviraux du fait de l'exposition plus élevée.

Il est recommandé de surveiller soigneusement les effets indésirables et les effets toxiques dus aux médicaments antirétroviraux en cas d'utilisation concomitante avec le posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4: l'administration répétée du posaconazole en suspension buvable à raison de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours a entraîné une augmentation moyenne respective de 1,3 fois et de 4,6 fois de la C_{max} et de l'ASC du midazolam i.v. Le posaconazole en suspension buvable, administré à raison de 400mg deux fois par jour pendant 7 jours a entraîné une augmentation moyenne respective de 1,6 fois et de 6,2 fois de la C_{max} et de l'ASC du midazolam i.v. Les deux dosages de posaconazole ont entraîné une augmentation moyenne respective de 2,2 fois et de 4,5 fois de la C_{max} et de l'ASC du midazolam p.o. De plus, l'administration orale concomitante de posaconazole a prolongé le temps de demi-vie terminal moyen du midazolam de 3-4 heures environ à 8-10 heures. En cas d'utilisation de posaconazole en comprimés, l'on peut s'attendre à des modifications plus importantes de la pharmacocinétique du fait de l'exposition plus élevée.

En cas d'utilisation concomitante avec le posaconazole, il est recommandé d'envisager un ajustement de la dose des 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 est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec le posaconazole. Un ajustement de la dose de l'antagoniste calcique peut être nécessaire.

Antibiotiques macrolides: étant donné que l'érythromycine et la clarithromycine sont des substrats du CYP3A4, l'on doit s'attendre à ce que le posaconazole provoque également une élévation des taux plasmatiques de ces médicaments.

Substrats de la pGp: quelques antimycosiques azolés peuvent inhiber l'excrétion d'autres médicaments effectuée par l'intermédiaire de 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 des taux de digoxine s'impose lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement de posaconazole.

Paracétamol et autres substrats de l'UGT1A1: le posaconazole inhibe l'UGT1A1 in vitro. Des données in vivo correspondantes ne sont pas disponibles. Du fait de l'hépatotoxicité du paracétamol, cette interaction potentielle doit être prise en compte dans le cas d'une administration concomitante et une comédication éventuelle ne doit s'effectuer qu'avec prudence particulière (le cas échéant, réduction de la dose de paracétamol).

Sulfonylurées: une baisse de la glycémie a été observée chez quelques sujets sains prenant simultanément du glipizide et du posaconazole. Une surveillance de la glycémie est de mise chez les sujets 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

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant l'emploi du posaconazole pendant la grossesse. Les expérimentations animales chez la rate et la lapine ont révélé une toxicité sur la 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 torpeur ou des vertiges (voir «Effets indésirables») ont été toutefois rapportés sous utilisation de posaconazole. Ils peuvent entraver l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines.

Effets indésirables

La sécurité du posaconazole en comprimés a été étudiée dans le cadre d'une étude de prévention des infections fongiques chez 230 patients. Tous les patients étaient immunodéprimés; environ 60% d'entre eux étaient atteints d'affections hématologiques malignes de base (AML ou syndrome myélodysplasique), environ 40% avaient un statut après greffe de cellules souches hématopoïétiques avec ou sans réaction du greffon contre l'hôte. La durée médiane de la thérapie de posaconazole a été de 28 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sous posaconazole en comprimés (300 mg une fois par jour) étaient la nausée et la diarrhée. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné un arrêt du traitement par le posaconazole en comprimés a été la nausée.

Les effets indésirables observés sous administration orale de posaconazole dans le cadre d'études cliniques, ainsi qu'après l'introduction sur le marché, figurent ci-après, répertoriés par systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$); fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: Neutropénie

Occasionnels: Anémie, thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie, lymphadénopathie

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

Affections du système immunitaire

Occasionnels: Réactions allergiques

Rares: Réactions d'hypersensibilité

Affections endocriniennes

Rares: Insuffisance surrénalienne, baisse de la gonadotrophine

Inconnus: Pseudohyperaldostéronisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: Anorexie, hypokaliémie, trouble 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: Tremblements, convulsions, hypoesthésie, insomnie, aphasie, neuropathie, somnolence

Rares: Neuropathie périphérique, encéphalopathie, syncope

Affections oculaires

Occasionnels: Vision floue

Rares: Vision double, 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 de l'intervalle QTc/QT

Rares: Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque et 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: Nausée (10,4%)

Fréquents: Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence, constipation, sécheresse buccale

Occasionnels: Reflux gastro-œsophagien, ulcère buccal, pancréatite, œdème buccal

Rares: Hémorragie gastro-intestinale, iléus

Affections hépatobiliaires

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

Occasionnels: Jaunisse, lésions des cellules hépatiques, hépatomégalie, hépatite

Rares: Cholestase, insuffisance hépatique, hépatosplénomégalie, douleur à la pression au niveau du foie, hépatite cholestatique

Inconnus: Troubles sévères de la fonction hépatique avec issue fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: Eruption cutanée (y compris exanthème maculeux et maculopapuleux), prurit

Occasionnels: Alopécie

Rares: Exanthème vésiculaire, syndrome de Stevens Johnson

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Occasionnels: Douleurs aux extrémités, douleurs dorsales, tonus musculaire accru

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: Elévation du taux sérique de créatinine, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

Rares: Acidose rénale tubulaire, néphrite interstitielle

Affections des organes de reproduction et du sein

Occasionnels: Troubles de la menstruation

Rares: Douleurs des seins

Troubles généraux

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 en suspension buvable à une posologie pouvant atteindre jusqu'à 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 en suspension buvable 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

Classe pharmacothérapeutique: antimycosique pour utilisation systémique; dérivé du triazole

Mécanisme d'action

Le posaconazole inhibe une enzyme, la lanostérol-14 α -déméthylase (CYP51), qui agit comme catalyseur dans une phase essentielle de la biosynthèse 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 var 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	

Information professionnelle des médicaments à usage humain

<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 spp</i>	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. Cette résistance résulte principalement de la survenue de substitutions dans la protéine cible, CYP51.

Relation PK/PD

L'effet antimycosique du posaconazole est clairement dépendant des taux plasmatiques atteints. Pour l'obtention des 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 d'association présentent des bénéfices supplémentaires.

Efficacité clinique

Les études d'efficacité dont les résultats sont décrits ci-après ont été réalisées avec la suspension buvable. Un bridging pharmacocinétique a été effectué pour les comprimés (voir ci-après).

Prévention d'infections fongiques invasives

Deux études contrôlées avec un principe actif, randomisées, à grande échelle ont analysé l'efficacité et la sécurité 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, 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 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 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%]; $p=0,048$). On a pu noter un avantage de survie tant 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 dans l'analyse ($p=0,0209$).

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. Les infections par *Aspergillus* étaient significativement moins nombreuses (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 contrôlée a évalué le traitement de «sauvetage» (salvage) par le posaconazole à raison de 800mg/jour en plusieurs doses chez $n=51$ patients au total présentant une infection fongique invasive ne répondant pas au traitement par l'amphotéricine B (y compris les formulations liposomales) ou par l'itraconazole, ou chez des patients présentant une intolérance à ces deux substances. Les résultats cliniques ont été comparés à ceux d'un groupe témoin externe, obtenus par l'évaluation rétrospective des dossiers médicaux. Le groupe témoin externe 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 patients sur 24 présentant une fusariose manifeste ou une suspicion de fusariose ont été traités avec succès par le posaconazole pendant une durée médiane de 124 jours mais pouvant atteindre 212 jours. Parmi les 18 patients qui présentaient soit une intolérance à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, soit une infection ne répondant pas au traitement par l'amphotéricine B ou par l'itraconazole, 7 ont été considérés comme répondant au traitement.

Chromoblastomycose/mycétome: 9 patients sur 11 ont été traités avec succès par le posaconazole 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 patients sur 16 ont été traités avec succès par le posaconazole administré 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 constatations cliniques présents en début du traitement).

Données obtenues avec les comprimés:

Au total, 230 patients ont participé à une étude multicentrique ouverte, non comparative, visant à étudier les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance du posaconazole en comprimés. Ont été inclus dans l'étude: 1) des patients atteints d'AML ou du syndrome myélodysplasique (MDS), ayant reçu récemment une chimiothérapie cytotoxique et développé une neutropénie significative sur le plan clinique, ou chez qui on en attendait le développement (environ 60% de la population de l'étude), ou 2) des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunodépresseur pour la prévention ou le traitement d'une réaction du greffon contre l'hôte (environ 40% de la population de l'étude). La population de l'étude correspondait donc à celle d'études réalisées sur la prévention des infections fongiques invasives avec la suspension buvable. Le traitement était le suivant: le 1^{er} jour, 300 mg de posaconazole deux fois dans la journée, puis 300 mg une fois par jour. Les comprimés de posaconazole ont été administrés indépendamment des repas.

L'âge moyen des patients était de 51 ans (19-78 ans); parmi les patients, 62% étaient des hommes. Au dosage de 300 mg/jour, 90% des patients ont atteint à l'équilibre une C_{avg} comprise entre 500 et 2500 ng/ml [C_{avg} = concentration moyenne de posaconazole à l'équilibre, calculée comme ASC/intervalle de dosage (24 heures)]. La C_{avg} moyenne à l'équilibre était de 1580 ng/ml, 96% des patients ont atteint une $C_{avg} \geq 700$ ng/ml. Des valeurs de C_{avg} atteignant au maximum 9500 ng/ml environ ont été observées.

Sécurité et efficacité chez les patients pédiatriques

Pour les enfants et les adolescents, seules des données limitées provenant d'études sur la prophylaxie des infections fongiques invasives sont disponibles

L'expérience dans la population pédiatrique n'est disponible qu'avec la suspension buvable. La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 13 ans n'ont pas été établies. Dans une étude, 16 patients âgés de 8 à 17 ans atteints d'infections fongiques invasives ont été traités par posaconazole 800 mg/jour. Aucun résultat n'a été observé au-delà du profil de sécurité connu chez les adultes.

De plus, dans les études mentionnées ci-dessus sur la prophylaxie des infections fongiques invasives, douze patients âgés de 13 à 17 ans ont reçu 600 mg de posaconazole/jour. Le profil de tolérance observé chez ces patients apparaît comparable à celui chez l'adulte.

L'utilisation du posaconazole n'est pas recommandée chez les patients de moins de 13 ans.

Pharmacocinétique

Absorption

Le posaconazole en comprimés est absorbé avec un temps médian t_{max} de 4 à 5 heures. Dans le domaine des doses de 200 à 300 mg, le posaconazole affiche une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après administration unique ou répétée. Entre 300 et 400 mg, l'exposition augmente de façon moins que proportionnelle à la dose.

La biodisponibilité orale absolue des comprimés de posaconazole (300 mg) pris à jeun était de 54 %. Dans le cadre du schéma posologique recommandé (2x300 mg le 1^{er} jour, puis 300 mg une fois par jour), des concentrations plasmatiques à l'équilibre ont été atteintes le 6^e jour.

Influence de l'ingestion concomitante d'aliments sur l'absorption

Par rapport à une prise à jeun, l'ASC du posaconazole en comprimés lors d'un repas riche en graisses s'élève de ~50% et la C_{max} de 16%. Lors de la prise avec un repas, le t_{max} a présenté une variabilité supérieure (fourchette: 5 à 24 h) à celle de la prise à jeun (fourchette: 3 à 8 h).

Distribution

Le posaconazole se lie en grande partie aux protéines (>98%), principalement à la sérumalbumine. Le posaconazole a un volume de distribution moyen de 295 l.

Métabolisme

Le posaconazole n'a pas de principaux 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 (produits par les CYP450) ont été observées.

Élimination

Après utilisation de posaconazole marqué au carbone 14, 77% de la dose radiomarquée ont été retrouvés dans les selles. La majeure partie était constituée de posaconazole inchangé (66% de la

dose radiomarquée). 14% de la dose radiomarquée ont été éliminés par voie urinaire, <0,2% de la dose radiomarquée étant éliminé dans l'urine sous forme de posaconazole inchangé.

Après la prise des comprimés, le posaconazole est éliminé lentement, avec une demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de 29 heures (entre 26 et 31 heures) et une clairance moyenne apparente de 7,5 et 11 l/h.

Cinétique pour certains groupes de patients

Enfants et adolescents

La pharmacocinétique du posaconazole en comprimés gastro-résistants n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

Données pour Posaconazole suspension buvable: après administration du posaconazole en suspension buvable de 800 mg/jour (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 ici aussi 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 des sujets jeunes et chez des sujets âgés. Sous suspension buvable, la C_{max} était supérieure de 26% et l'ASC de 29% chez 24 sujets âgés, par rapport à leurs valeurs respectives mesurées chez 24 sujets âgés 18 à 45 ans. Le profil de sécurité du posaconazole observé chez des patients jeunes dans le cadre d'études cliniques sur l'efficacité était comparable à celui de patients âgés.

Troubles de la fonction rénale

Aucun impact sur les paramètres pharmacocinétiques du posaconazole en suspension buvable n'a été observé après administration d'une dose unique chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale légers à modérés (n=18, $Cl_{Cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²). L'ASC du posaconazole a présenté une variabilité considérable (>96% CV [coefficient de variation]) chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (n=6, $Cl_{Cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) par rapport aux patients présentant des troubles de la fonction rénale plus légers (<40% CV). Du fait de la variabilité élevée de l'exposition,

les concentrations de posaconazole doivent faire l'objet d'un contrôle plus étroit chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave.

Le posaconazole n'est pas dialysable.

Troubles de la fonction hépatique

Dans le cadre d'une étude réalisée sous posaconazole en suspension buvable auprès de patients (n=12) présentant des troubles de la fonction 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 les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant des troubles de la fonction hépatique étant limitées, la prudence est de mise en cas d'emploi du posaconazole chez ces patients.

Poids

Des modèles pharmacocinétiques suggèrent la possibilité d'une exposition plus faible au posaconazole chez les patients de poids corporel >120 kg.

Chez les patients de faible poids corporel (<60 kg), notamment après greffe de cellules souches hématopoïétiques, il existe un risque de concentrations accrues de posaconazole en cas d'utilisation de Posaconazole Devatis comprimés gastro-résistants (voir «Posologie/mode d'emploi»).

Sexe

La pharmacocinétique de posaconazole est comparable chez l'homme et la femme. Il est 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

Toxicité à long terme (ou toxicité en cas de dose répétée)

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

Une phospholipidose neuronale a été observée chez des chiens traités pendant une période de 3 mois ou plus, chez lesquels l'exposition systémique était inférieure à l'exposition atteinte après l'administration de doses thérapeutiques chez l'être humain. Ce constat n'a pas pu être fait chez des singes sous traitement chronique. Dans des études de douze mois visant à déterminer la neurotoxicité chez le chien et le singe, aucun effet sur les fonctions du système nerveux central ou périphérique n'a été décrit lors d'une exposition systémique supérieure à l'exposition atteinte 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. Un nombre accru de macrophages alvéolaires a été observé chez des singes dans le cas 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 lors 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 en cas de concentrations plasmatiques maximales supérieures de 8,5 fois aux concentrations atteintes avec l'administration de doses thérapeutiques chez l'être humain. Dans une étude visant à évaluer le profil de sécurité pharmacologique lors de l'administration répétée de posaconazole chez le rat, les échographies n'ont pas mis à jour d'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'être humain. 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'être humain. Une augmentation du poids du cœur a été constatée chez les singes en cas d'exposition systémique 2,2 fois supérieure à l'exposition thérapeutique chez l'être humain.

Génotoxicité

Des études *in vitro* et *in vivo* n'ont pas indiqué de génotoxicité pour le posaconazole.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité n'ont pas mis à jour de risques particuliers pour l'être humain.

Toxicité sur la reproduction

Des études sur la fonction de reproduction et le développement périnatal et postnatal ont été menées chez la rate. Le traitement par le 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 de la progéniture et une diminution de la viabilité postnatale en cas d'exposition inférieure à l'exposition atteinte avec l'administration de doses thérapeutiques chez l'être humain. 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 d'autres antimycosiques du type -azole, ces effets sur la fonction de reproduction ont été attribués aux effets du traitement sur la stéroïdogénèse.

Remarques particulières

Incompatibilités

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

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Ne pas conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

69323 (Swissmedic)

Présentation

Comprimés gastro-résistants à 100 mg: 24, 96 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Janvier 2023.