

## MENTIONS OBLIGATOIRES

### DENOMINATION DU MEDICAMENT

**POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg, comprimé gastro-résistant**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 100 mg de posaconazole.

Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté : 80,0 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé pelliculé biconvexe, oblongue, de couleur jaune, d'environ 19,9 mm de long, gravé « P100 » sur une face.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

Les comprimés gastro-résistants de POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg sont indiqués dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacodynamiques) :

- Aspergillose invasive

Les comprimés gastro-résistants de POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg sont indiqués dans le traitement des infections fongiques suivantes chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacodynamiques) :

- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B ;
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole ;
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.
- e caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
- Les comprimés gastro-résistants de POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg sont également indiqués en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte suivants (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacodynamiques) :
- Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ;
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

#### Posologie et mode d'administration

Non-interchangeabilité entre les comprimés de posaconazole et la suspension buvable de posaconazole.

Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences entre ces deux formulations dans les posologies, les modalités de prises vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

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

### **Posologie**

Le posaconazole peut également être disponible en suspension buvable à 40 mg/mL et solution à diluer pour perfusion de 300 mg. Les comprimés de posaconazole sont la formulation privilégiée pour optimiser les concentrations plasmatiques, et fournissent généralement des expositions plasmatiques au médicament plus élevées que le posaconazole en suspension buvable.

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Posologie recommandée chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte selon l'indication

Indication	<b>Posologie et durée de traitement</b> (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques)
Traitement de l'aspergillose invasive (chez l'adulte uniquement)	<p>Dose de charge de 300 mg (trois comprimés à 100 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (trois comprimés à 100 mg) une fois par jour les jours suivants.</p> <p>Chaque dose en comprimé peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment.</p> <p>La durée totale recommandée du traitement est de 6 à 12 semaines.</p> <p>Le passage de la solution intraveineuse à l'administration orale est approprié si le tableau clinique le justifie.</p>
Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/ Patients avec IFI intolérants au traitement de 1ère intention	<p>Dose de charge de 300 mg (3 comprimés de 100 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (3 comprimés de 100 mg) une fois par jour les jours suivants. Chaque dose peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.</p>
Prophylaxie des infections fongiques invasives	<p>Dose de charge de 300 mg (3 comprimés de 100 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (3 comprimés de 100 mg) une fois par jour les jours suivants. Chaque dose peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par posaconazole doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm<sup>3</sup>.</p>

## **Populations particulières**

### **Insuffisance rénale**

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

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Population pédiatrique**

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Aucune donnée clinique n'est disponible.

## **Mode d'administration**

Voie orale

POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg, comprimés gastro-résistants peut être pris avec ou sans aliment (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg, comprimés gastro-résistants. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasés, mâchés ou coupés.

## **Contre-indications**

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

Administration concomitante avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 (terfénaire, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine ou quinidine) pouvant induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant l'allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Administration concomitante avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (simvastatine, lovastatine et atorvastatine) (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Administration concomitante lors de l'instauration et pendant la phase de titration de dose du vénétoclax chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

## **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Hypersensibilité**

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

### **Toxicité hépatique**

Des réactions hépatiques (par exemple, des élévations d'intensité faible à modérée des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et/ou hépatite clinique) ont été rapportées lors du traitement par posaconazole. Les tests élevés de la fonction hépatique ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement et dans certains cas ces tests se sont normalisés sans interruption de celui-ci. Rarement, des réactions hépatiques plus sévères, avec décès du patient ont été rapportées.

Le posaconazole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de l'expérience clinique limitée et de la possibilité que les taux plasmatiques de posaconazole puissent être plus élevés chez ces patients (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques).

### **Surveillance de la fonction hépatique**

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole. L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine).

L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

### **Allongement du QTc**

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

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

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

### **Interactions médicamenteuses**

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

### **Midazolam et autres benzodiazépines**

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

### **Toxicité avec la vincristine**

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

### **Toxicité avec le vénétoclax**

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, dont le posaconazole, avec le vénétoclax, un substrat du CYP3A4, peut augmenter les toxicités du vénétoclax incluant le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) et de neutropénie (voir rubriques Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Se référer au RCP du vénétoclax pour des instructions détaillées.

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

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

### **Concentrations plasmatiques**

Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole sont généralement plus élevées que celles obtenues avec la suspension buvable de posaconazole.

Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Les données de sécurité aux concentrations les plus élevées atteintes avec les comprimés de posaconazole sont pour l'instant limitées.

### **Troubles gastro-intestinaux**

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

### **Lactose**

POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg, comprimés gastro-résistants contient 80,0 mg de lactose monohydraté par comprimé. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **Sodium**

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

## **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Effets des autres médicaments sur le posaconazole**

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

#### **Rifabutine**

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

#### **Efavirenz**

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

#### **Fosamprénavir**

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la C<sub>max</sub> et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, 200 mg 2 fois par jour le 2<sup>ème</sup> jour puis 400 mg 2

fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprenavir quand le fosamprenavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

#### Phénytoïne

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

#### Antagonistes du récepteur H2 et inhibiteurs de la pompe à protons

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé lors de l'utilisation concomitante de comprimés de posaconazole avec des antiacides, des antagonistes du récepteur H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons.

Aucun ajustement de dose n'est requis pour les comprimés de posaconazole en cas d'utilisation concomitante avec des antiacides, des antagonistes du récepteur H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons.

#### **Effets du posaconazole sur d'autres médicaments**

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

Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4) L'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique Contre-indications).

#### Alcaloïdes de l'ergot de seigle

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

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

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

#### Vinca-alcaloïdes

La plupart des vinca-alcaloïdes (par exemple, vincristine et vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à des effets indésirables graves (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes, ce qui peut entraîner une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves. Par conséquent, réservez

les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives.

#### Rifabutine

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

#### Sirolimus

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

#### Ciclosporine

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

#### Tacrolimus

Le posaconazole a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel) de 121 % et 358 % respectivement. Des interactions cliniquement significatives entraînant l'hospitalisation et/ou l'arrêt du posaconazole ont été rapportés lors des essais cliniques d'efficacité. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients recevant préalablement du tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être diminuée (par exemple, administrer environ un tiers de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

#### Inhibiteurs de la protéase du VIH

Comme les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats du CYP3A4, le posaconazole devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents antirétroviraux. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir (300 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C<sub>max</sub> et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 2,6 fois et 3,7 fois (allant de 1,2 à 26 fois) respectivement. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir et le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C<sub>max</sub> et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 1,5 fois et 2,5 fois (allant de 0,9 à 4,1 fois),

respectivement. L'ajout du posaconazole au traitement avec l'atazanavir ou avec l'atazanavir plus le ritonavir a été associé à des augmentations des concentrations de bilirubine plasmatique. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux, qui sont des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole.

#### Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4

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

En raison du risque de sédation prolongée, il est recommandé des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

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

#### Digoxine

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

#### Sulfonylurées

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

#### Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ou trétinoïne

L'ATRA étant métabolisé par les enzymes hépatiques CYP450, notamment le CYP3A4, l'administration concomitante avec le posaconazole, qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4, peut conduire à une augmentation de l'exposition à la trétinoïne entraînant une augmentation de la toxicité (en particulier une hypercalcémie). Les taux sériques de calcium doivent être surveillés et, si besoin, des ajustements appropriés de la dose de trétinoïne doivent être considérés durant le traitement avec le posaconazole et pendant les jours qui suivent le traitement.

#### Vénétoclax

Par rapport au vénétoclax 400 mg administré seul, l'administration concomitante de 300 mg de posaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, avec du vénétoclax 50 mg et 100 mg pendant 7 jours chez 12 patients, a augmenté la Cmax du vénétoclax de 1,6 fois et 1,9 fois, ainsi que l'ASC de 1,9 fois et 2,4 fois, respectivement (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Se référer au RCP du vénétoclax.

#### **Population pédiatrique**

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

## **Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

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

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

### **Allaitement**

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

### **Fertilité**

Le posaconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg (3,4 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre chez les patients avec un schéma de 300 mg en comprimés) ou des rats femelles jusqu'à la dose de 45 mg/kg (2,6 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre chez les patients avec un schéma de 300 mg en comprimés). Il n'existe pas d'expérience clinique évaluant l'impact du posaconazole sur la fertilité chez l'homme.

## **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

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

## **Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Les données de sécurité sont principalement issues des études menées avec la suspension buvable.

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

### **Posaconazole comprimés**

La sécurité d'emploi du posaconazole en comprimé a été évaluée chez 104 volontaires sains et 230 patients au cours d'une étude clinique dans la prophylaxie antifongique.

La sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé a été évaluée chez 288 patients au cours d'une étude clinique sur l'aspergillose, dans laquelle 161 patients ont reçu la solution à diluer pour perfusion et 127 patients ont reçu la formulation en comprimé.

La formulation des comprimés a été étudiée uniquement chez des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) et chez des receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou à haut risque de la développer. La durée d'exposition maximale pour le comprimé était plus courte que celle pour la suspension buvable. L'exposition plasmatique après administration du comprimé était plus élevée que celle observée pour la suspension buvable.

La sécurité d'emploi du posaconazole comprimés a été évaluée chez 230 patients inclus dans l'étude clinique pivot. Ces patients ont été recrutés pour participer à une étude non comparative sur la sécurité et la pharmacocinétique des comprimés de posaconazole en prophylaxie antifongique. Les patients étaient immunodéprimés et présentaient des pathologies sous-jacentes telles que cancer hématologique, neutropénie consécutive à une chimiothérapie ou maladie du greffon contre l'hôte, et avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement par posaconazole a été administré pendant une durée médiane de 28 jours. Parmi les patients, 20 ont reçu une dose journalière

de 200 mg et 210 une dose journalière de 300 mg (après une administration deux fois par jour le premier jour dans chaque cohorte).

La sécurité d'emploi du posaconazole en comprimé et en solution à diluer pour perfusion a également été étudiée dans une étude contrôlée du traitement de l'aspergillose invasive. La durée maximale du traitement de l'aspergillose invasive était similaire à celle étudiée avec la suspension buvable pour le traitement de sauvetage et était plus longue que celle avec les comprimés ou la solution à diluer pour perfusion en prophylaxie.

### **Tableau des effets indésirables**

Au sein des classes de systèmes d'organe, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 2.** Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence rapportés au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation\*

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent	Neutropénie
Peu fréquent:	Thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique
Rare:	Syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie:
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Réaction allergique
Rare	réaction d'hypersensibilité
<b>Affections endocriniennes</b>	
Rare	Insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines, pseudoaldostéronisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent	Hyperglycémie, hypoglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	Rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil
Rare	Troubles psychotiques, dépression
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie
Peu fréquent	Convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie
Rare	Accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée
Rare	Diplopie, scotome
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Rare:	Baisse de l'audition
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	Syndrome du QT long <sup>§</sup> , électrocardiogramme anormal <sup>§</sup> , palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie
Rare	Torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension, vascularite

Rare	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée
Rare	Hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne anorectale
Peu fréquent	Pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-oesophagien, oedème de la bouche
Rare	Hémorragie gastro-intestinale, iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Elévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés)
Peu fréquent	Lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale
Rare	Insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Rash, prurit
Peu fréquent	Ulcération buccale, alopecie, dermatite, érythème, pétéchies
Rare	Syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculo-squelettiques, douleur des extrémités
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
Rare	Acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent	Troubles menstruels
Rare	Douleur mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	

Fréquent	Pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
Peu fréquent	Œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, Intolérance au médicament, sensation de nervosité, inflammation des muqueuses
Rare	Œdème de la langue, œdème facial
<b>Investigations</b>	
Peu fréquent	Modifications des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale

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

§ Voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### **Description de certains effets indésirables**

#### Affections hépatobiliaires

Depuis la commercialisation de la suspension buvable de posaconazole, des cas d'atteinte hépatique sévère avec décès du patient ont été rapportés (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### **Surdosage**

Il n'y a pas d'expérience de surdosage avec le posaconazole en comprimés.

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

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

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC04.**

#### **Mécanisme d'action**

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

#### **Microbiologie**

Le posaconazole est actif *in vitro* contre les micro-organismes suivants : les espèces *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), les espèces *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, et les espèces *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*. Les données microbiologiques

suggèrent que le posaconazole est actif contre *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus* ; néanmoins, les données cliniques sont actuellement trop limitées pour évaluer l'efficacité du posaconazole sur ces agents pathogènes.

Les données in vitro suivantes sont disponibles, mais leur significativité clinique est inconnue. Dans une étude de surveillance de >3 000 isolats cliniques de moisissures de 2010 à 2018, 90% des champignons *non-Aspergillus* ont montré in vitro les concentrations minimales inhibitrices (CMI) suivantes : *Mucorales* spp (n = 81) de 2 mg/L ; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n =65) de 2 mg/L ; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) de 0,5 mg/L et *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) de 1 mg/L.

### **Résistance**

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

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

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

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

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

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

### **Concentrations critiques**

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

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

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

### **Association avec d'autres médicaments antifongiques**

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

### **Expérience clinique**

#### **Résumé de l'étude menée avec le posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé dans l'aspergillose invasive**

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole pour le traitement de patients avec une aspergillose invasive ont été évaluées dans une étude contrôlée, en double-aveugle (étude 69) menée chez 575 patients avec des infections fongiques invasives prouvées, probables ou possibles selon les critères EORTC/MSG.

Les patients ont été traités par posaconazole (n = 288) solution à diluer pour perfusion ou comprimés administré à une dose de 300 mg par jour (deux fois par jour le Jour 1). Les patients recevant le comparateur étaient traités par voriconazole (n =287) administré par voie intraveineuse à une dose de 6 mg/kg deux fois par jour le Jour 1 suivi de 4 mg/kg deux fois par jour, ou par voie orale à une dose

de 300 mg deux fois par jour le Jour 1 suivi de 200 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était de 67 jours (posaconazole) et de 64 jours (voriconazole).

Dans la population en intention de traiter (ITT) (tous les sujets qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude), 288 patients ont reçu le posaconazole et 287 patients ont reçu le voriconazole. L'analyse sur l'ensemble des données disponibles (full analysis set (FAS)) prend en compte le sous-groupe de tous les sujets en intention de traiter (ITT) qui ont été classés par un arbitrage indépendant comme ayant des aspergilloses invasives prouvées ou probables : 163 sujets pour le posaconazole et 171 sujets pour le voriconazole. La mortalité toutes causes confondues et la réponse clinique globale de ces deux populations sont respectivement présentées dans les Tableaux 3 et 4.

**Tableau 3.** Etude 1 du posaconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive : mortalité toutes causes confondues aux Jour 42 et Jour 84, dans la population en intention de traiter (ITT) et la population FAS

Population	Posaconazole		Voriconazole		Différence* (IC 95%)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalité dans la population ITT à J 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6 - 1,0)
Mortalité dans la population ITT à J 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9 - 4,9)
Mortalité dans la population FAS à J 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2 - 8,8)
Mortalité dans la population FAS à J 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9 - 13,1)

\* Différence de traitement ajustée basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par facteur de randomisation (risque de mortalité/réponse faible), utilisant la méthode de pondération de Cochran-Mantel-Haenszel.

**Tableau 4.** Etude 1 du posaconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive : réponse clinique globale à la Semaine 6 et à la Semaine 12 dans la population FAS

Population	Posaconazole		Voriconazole		Différence* (IC 95 %)
	N	Succès (%)	N	Succès (%)	
Réponse clinique globale dans la population FAS à la semaine 6	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0.6 % (-11,2 – 10,1)
Réponse clinique globale dans la population FAS à la semaine 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3.4 % (-13,9 – 7,1)

\* La réponse clinique globale positive était définie comme la survie avec réponse partielle ou totale. Différence de traitement ajustée basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par facteur de randomisation (risque de mortalité/réponse faible), utilisant la méthode de pondération de Cochran-Mantel-Haenszel

#### Résumé de l'étude de transition menée sur le posaconazole comprimé

L'étude 5615 est une étude multicentrique non comparative visant à évaluer les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance du posaconazole comprimé. L'étude 5615 a été menée chez une population de patients similaire à celle précédemment étudiée au cours du programme clinique pivot avec la suspension buvable de posaconazole. Les données de pharmacocinétique et de sécurité issues de l'étude 5615 ont été intégrées aux données existantes (y compris les données sur l'efficacité) relatives à la suspension buvable.

La population de patients comprenait : 1) des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant récemment reçu une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative, ou 2) des patients

receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention ou du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Deux groupes recevant des doses différentes ont été évalués : 200 mg deux fois par jour le premier jour, puis 200 mg une fois par jour les jours suivants (Partie 1A) et 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants (Partie 1B et Partie 2).

Les séries d'échantillons pour les études pharmacocinétiques ont été prélevées le premier jour et à l'état d'équilibre le 8ème jour, pour tous les sujets de la Partie 1 et pour un sous-groupe de la Partie 2. En outre, des échantillons épars pour les études pharmacocinétiques ont été prélevés certains jours pendant l'état d'équilibre avant la dose suivante ( $C_{min}$ ) chez une population plus vaste. Sur la base de la moyenne des concentrations  $C_{min}$ , une prédiction de la concentration moyenne ( $C_{moy}$ ) a pu être calculée pour 186 sujets du groupe recevant 300 mg. Les analyses de pharmacocinétique menées sur la concentration moyenne  $C_{moy}$  ont montré que pour 81 % des sujets traités à une dose journalière de 300 mg, la prédiction de la concentration moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 500 et 2 500 ng/mL. Un sujet (< 1 %) avait une prédiction de  $C_{moy}$  inférieure à 500 ng/mL et 19 % des sujets avaient une prédiction de  $C_{moy}$  supérieure à 2 500 ng/mL. La prédiction de  $C_{moy}$  moyenne à l'état d'équilibre obtenue pour l'ensemble des sujets était de 1 970 ng/mL.

Le Tableau 5 présente une comparaison de l'exposition ( $C_{moy}$ ) après administration de posaconazole en comprimé et en suspension buvable à des doses thérapeutiques chez des patients selon une répartition par quartiles. L'exposition après administration de comprimés était en général plus élevée que celle obtenue après administration de suspension buvable, bien que les valeurs se recoupent.

**Tableau 5.** Analyse par quartile des  $C_{moy}$  obtenues chez les participants des études pivot sur le posaconazole en comprimé et en suspension buvable

	<b>Posaconazole en comprimé</b>	<b>Posaconazole en suspension buvable</b>		
	<b>Prophylaxie dans la LMA et la GCSH Etude 5615</b>	<b>Prophylaxie dans la GVHD Etude 316</b>	<b>Prophylaxie dans la neutropénie Etude 1899</b>	<b>Traitement de l'aspergillose invasive Etude 0041</b>
	<b>300 mg 1 fois par jour (300 mg 2 fois par jour le premier jour)*</b>	<b>200 mg 3 fois par jour</b>	<b>200 mg 3 fois par jour</b>	<b>200 mg 4 fois par jour (hospitalisation) puis 400 mg 2 fois par jour</b>
<b>Quartile</b>	<b>Valeurs extrêmes <math>pC_{moy}</math> (ng/mL)</b>	<b>Valeurs extrêmes <math>pC_{moy}</math> (ng/mL)</b>	<b>Valeurs extrêmes <math>pC_{moy}</math> (ng/mL)</b>	<b>Valeurs extrêmes <math>pC_{moy}</math> (ng/mL)</b>
<b>Q1</b>	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1719 – 291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010
<p><math>pC_{moy}</math> : prédiction de la <math>C_{moy}</math>  <math>C_{moy}</math> = concentration moyenne mesurée à l'état d'équilibre            *20 patients ont reçu 200 mg 1 fois par jour (200 mg 2 fois par jour le premier jour)</p>				

Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole

*Aspergillose invasive*

La suspension buvable de posaconazole, à la dose de 800 mg/jour en doses fractionnées, a été évaluée pour le traitement des aspergilloses invasives chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B (formulations liposomales comprises) ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces traitements chez des patients traités en dernière ligne (étude 0041). Les résultats cliniques ont été comparés avec ceux d'un groupe contrôle externe issu d'une revue rétrospective de dossiers médicaux.

Le groupe contrôle externe a inclus 86 patients traités avec les molécules disponibles (comme ci-dessus) principalement en même temps et sur les mêmes sites que les patients traités par le posaconazole. La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires au traitement antérieur, à la fois dans le groupe posaconazole (88 %) et dans le groupe contrôle externe (79 %).

Comme indiqué dans le tableau 6, une réponse positive (résolution complète ou partielle) a été observée à la fin du traitement chez 42 % des patients traités par posaconazole comparé à 26 % dans le groupe externe. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée et donc toute comparaison avec le groupe contrôle externe doit être considérée avec prudence.

**Tableau 6** : Efficacité globale de la suspension buvable de posaconazole à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive en comparaison avec le groupe contrôle externe

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

<sup>2</sup> Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

Espèces de *Fusarium*

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

#### *Chromoblastomycose/Mycétome*

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

#### *Coccidioïdomycose*

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

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

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

L'étude 316 était randomisée, en double-aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) versus des gélules de fluconazole (400 mg une fois par jour) chez les receveurs allogéniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à 16 semaines après randomisation, incidence évaluée en aveugle par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement (de la première à la dernière prise du médicament étudié + 7 jours).

La majorité (377/600, [63 %]) des patients inclus a présenté, au début de l'étude une GVH aiguë de stade 2 ou 3 ou une GVH chronique (195/600, [32,5 %]). La durée moyenne du traitement était de 80 jours pour le posaconazole et de 77 jours pour le fluconazole.

L'étude 1899 était randomisée, avec investigateur en aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) versus la suspension buvable de fluconazole (400 mg une fois par jour) ou la solution buvable d'itraconazole (200 mg deux fois par jour) chez les patients neutropéniques qui recevaient une chimiothérapie cytotoxique pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou les syndromes myélodysplasiques. Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement, incidence évaluée en aveugle, par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à J 100 après randomisation.

La pathologie sous-jacente la plus fréquente (435/602, [72 %]) était la LMA dont le diagnostic était porté pour la première fois. La durée moyenne du traitement était de 29 jours pour le posaconazole et de 25 jours pour le fluconazole/l'itraconazole.

Dans les deux études en prophylaxie, l'aspergillose était l'infection survenue sous prophylaxie la plus fréquente. Voir les Tableaux 7 et 8 pour les résultats des deux études. Il y a eu peu d'infections à *Aspergillus* chez les patients recevant le posaconazole en prophylaxie par rapport aux patients du groupe contrôle.

**Tableau 7.** Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

Etude	Suspension buvable de posaconazole	Contrôle <sup>a</sup>	Valeur du p
<b>Proportion (%) de patients avec IFIs prouvées/probables</b>			
<b>Pendant la période de traitement<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
<b>Période d'évaluation prédéterminée<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0.0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0.0740

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

<sup>a</sup> : FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

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

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

<sup>d</sup> : Tous les patients randomisés

<sup>e</sup> : Tous les patients traités

**Tableau 8.** Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives

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

316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)
------------------	-----------	------------

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

<sup>a</sup> : FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

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

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

<sup>d</sup> : Tous les patients randomisés

<sup>e</sup> : Tous les patients traités

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

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

### **Population pédiatrique**

L'expérience pédiatrique avec les comprimés de posaconazole est limitée.

Trois patients âgés de 14 à 17 ans ont été traités avec du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé à 300 mg/jour (deux fois par jour le Jour 1 suivi d'une fois par jour ensuite) dans l'étude sur le traitement de l'aspergillose invasive.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole ont été établies chez les patients pédiatriques de 2 ans à moins de 18 ans. L'utilisation du posaconazole dans ces groupes d'âge est étayée par des études appropriées et bien contrôlées du posaconazole chez les adultes et des données 41 de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi issues des études pédiatriques (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Aucun nouveau signal de sécurité d'emploi associé à l'utilisation du posaconazole chez des patients pédiatriques n'a été identifié dans les études pédiatriques (voir rubrique Effets indésirables).

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

### **Evaluation de l'électrocardiogramme**

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

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie**

Une corrélation entre l'exposition totale du médicament divisée par la CMI (ASC/CMI) et les résultats cliniques a été observée. Le rapport critique pour les sujets avec des infections à *Aspergillus* était ~ 200. Il est particulièrement important d'essayer de s'assurer que les taux plasmatiques maximaux soient atteints chez les patients infectés par *Aspergillus* (voir en rubriques Posologie et mode d'administration et Propriétés pharmacocinétiques les schémas de doses recommandés).

## **Absorption**

Les comprimés de posaconazole sont absorbés avec un Tmax médian de 4 à 5 heures et présentent une pharmacocinétique proportionnelle à la dose qui suit l'administration d'une dose unique ou de doses multiples allant jusqu'à 300 mg.

Chez des volontaires sains, après l'administration d'une dose unique de 300 mg de posaconazole comprimé avec un repas riche en graisse, l'ASC0-72 heures et la Cmax étaient supérieures, par rapport à celles suivant une administration à jeun (51 % et 16 % respectivement pour l'ASC0-72 heures et la Cmax). Basé sur un modèle pharmacocinétique de population, la C<sub>moy</sub> du posaconazole est augmentée de 20 % lorsqu'il est administré avec un repas comparativement à l'administration à jeun.

Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients. La raison de cette relation avec le temps n'est pas complètement comprise

## **Distribution**

Après administration du comprimé, le volume apparent de distribution moyen du posaconazole est de 394 L (42 %), variant de 294 à 583 L au cours des études menées chez des volontaires sains.

Le posaconazole est fortement lié aux protéines (> 98 %), principalement à l'albumine sérique.

## **Biotransformation**

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

## **Élimination**

Après administration des comprimés, le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne (t<sub>1/2</sub>) de 29 heures (de 26 à 31 heures) et une clairance apparente moyenne variant de 7,5 à 11 L/h. Après administration de <sup>14</sup>C-positaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au 6ème jour à la dose de 300 mg (1 fois par jour, après deux fois par jour en dose de charge au jour 1).

## **Pharmacocinétique dans les populations spécifiques**

Basé sur un modèle pharmacocinétique de population évaluant la pharmacocinétique du posaconazole, les concentrations du posaconazole à l'état d'équilibre ont été prédites chez les patients recevant du posaconazole en solution à diluer pour perfusion ou en comprimé à 300 mg une fois par jour après une dose administrée deux fois par jour le Jour 1 pour le traitement de l'aspergillose invasive et la prophylaxie des infections fongiques invasives.

**Tableau 9.** Médiane de prédiction de la population (10ème percentile, 90 ème percentile) des concentrations plasmatiques du posaconazole à l'état d'équilibre chez des patients après administration de posaconazole en solution à diluer pour perfusion ou comprimés à 300 mg par jour (deux fois par jour le Jour 1)

Traitement	Population	C <sub>moy</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
	Prophylaxie	1550	1330
Comprimé (à jeun)	Traitement de l'aspergillose invasive	(874; 2690)	(667; 2400)
		1780	1490
	Prophylaxie	(879; 3540)	(663; 3230)
		1890	1,500
		(1100; 3150)	(745; 2660)

Solution à diluer pour perfusion	Traitement de l'aspergillose invasive	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)
----------------------------------	---------------------------------------	----------------------	---------------------

L'analyse pharmacocinétique de population du posaconazole chez les patients suggère que l'origine ethnique, le sexe, l'insuffisance rénale et la pathologie (prophylaxie ou traitement) n'ont pas d'effet clinique significatif sur la pharmacocinétique du posaconazole.

#### *Enfants (< 18 ans)*

L'expérience pédiatrique avec les comprimés de posaconazole est limitée (n = 3).

La pharmacocinétique de la suspension buvable de posaconazole a été évaluée dans la population pédiatrique. Suite à l'administration de 800 mg par jour de suspension buvable de posaconazole en dose fractionnée pour le traitement des infections fongiques invasives, les concentrations plasmatiques minimales moyennes de 12 patients âgés de 8 à 17 ans (776 ng/mL) étaient similaires aux concentrations de 194 patients âgés de 18 à 64 ans (817 ng/mL). Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients pédiatriques de moins de 8 ans. De même, dans les études en prophylaxie, la concentration moyenne de posaconazole ( $C_{moy}$ ) à l'état d'équilibre était comparable parmi dix adolescents (âgés de 13 à 17 ans) à la  $C_{moy}$  observée chez l'adulte ( $\geq 18$  ans).

#### *Sexe*

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

#### *Personnes âgées*

Globalement aucune différence de sécurité d'emploi n'a été observée chez les patients jeunes et les patients âgés.

Le modèle pharmacocinétique de population du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé indique que la clairance du posaconazole est liée à l'âge. La  $C_{moy}$  est généralement comparable entre les patients jeunes et âgés ( $\geq 65$  ans) ; cependant, la  $C_{moy}$  en posaconazole est augmentée de 11 % chez les personnes très âgées ( $\geq 80$  ans). Par conséquent, il est suggéré de surveiller de près les patients très âgés ( $\geq 80$  ans) pour la survenue d'effets indésirables.

La pharmacocinétique des comprimés de posaconazole est comparable chez les sujets jeunes et âgés ( $\geq 65$  ans).

Les différences pharmacocinétiques basées sur l'âge ne sont pas considérées cliniquement significatives ; par conséquent, aucune adaptation de la dose n'est requise.

#### *Origine ethnique*

Les données relatives aux comprimés de posaconazole en fonction des différentes races sont insuffisantes.

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

#### *Poids*

Le modèle pharmacocinétique de population du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé indique que la clairance du posaconazole est liée au poids. Chez les patients pesant > 120 kg, la  $C_{moy}$  est diminuée de 25 % et chez les patients pesant < 50kg, la  $C_{moy}$  est augmentée de 19 %. Il est donc suggéré de surveiller étroitement le développement d'une infection fongique chez les patients pesant plus de 120 kg.

#### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère (n=6,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC du posaconazole est fortement variable [ $> 96$  % CV (coefficient de variation)] comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale [ $< 40$  % CV]. Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et

aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

Les mêmes recommandations s'appliquent aux comprimés de posaconazole ; cependant aucune étude spécifique n'a été menée avec les comprimés de posaconazole.

#### *Insuffisance hépatique*

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

### **Données de sécurité préclinique**

Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, des effets liés à l'inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées avec le posaconazole.

Des effets suppressifs surrénaux ont été observés dans des études de toxicité chez le rat et le chien à des expositions équivalentes ou supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme.

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

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

Aucun effet sur l'électrocardiogramme, y compris sur les intervalles QT et QTc, n'a été observé dans l'étude pharmacologique de tolérance de doses répétées chez le singe à des concentrations plasmatiques maximales 8,5 fois supérieures aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme. L'échocardiographie n'a montré aucun signe de décompensation cardiaque dans l'étude pharmacologique de tolérance à doses répétées chez le rat à une exposition systémique 2,1 fois supérieure à celle obtenue en thérapeutique. Une augmentation de la tension artérielle systolique (jusqu'à 29 mm Hg) a été observée chez le rat et le singe à une exposition systémique de 2,1 et 8,5 fois supérieure respectivement, à celles observées aux doses thérapeutiques chez l'homme.

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

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

Dans une étude préclinique avec administration intraveineuse de posaconazole chez de très jeunes chiens (traités à l'âge de 2 à 8 semaines), une augmentation de l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux a été observée chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Aucune différence n'a été constatée dans l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux entre

les animaux traités et témoins après la période ultérieure de 5 mois sans traitement. Aucune anomalie neurologique, comportementale ou de développement n'a été observée chez les chiens ayant présenté cette manifestation, et une manifestation cérébrale similaire n'a été constatée ni lors de l'administration de posaconazole par voie orale chez de jeunes chiens (âgés de 4 jours à 9 mois), ni lors de l'administration intraveineuse de posaconazole chez de jeunes chiens (âgés de 10 semaines à 23 semaines). La significativité clinique de cette observation est indéterminée.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUESLISTE DES EXCIPIENTS**

### Noyau du comprimé

Hypromellose (acétylsuccinate de), hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose en granule (lactose monohydraté séché par pulvérisation), cellulose microcristalline silicifiée, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, stéarate de magnésium.

### Enrobage du comprimé

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172).

## **Durée de conservation**

3 ans.

## **Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg, comprimé gastro-résistant est conditionné sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

POSACONAZOLE FRESENIUS KABI 100 mg, comprimé gastro-résistant est conditionné sous plaquettes en boîte de 96 comprimés.

## **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **FRESENIUS KABI FRANCE**

5, PLACE DU MARIVEL  
92310 SEVRES

## **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 302 020 1 2 : 96 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Agréé aux collectivités.

## **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 21/02/2020

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

14/10/2022