

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrJAMP Posaconazole

posaconazole

Suspension à 40 mg/mL, pour administration orale

Antifongique

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'autorisation initiale:
30 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 248523

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	19

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....	31
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	38
15	MICROBIOLOGIE	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	45
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	47
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La suspension orale JAMP Posaconazole (posaconazole) est indiqué dans :

- La prévention des infections à *Aspergillus* et à *Candida* chez les patients qui ont un risque élevé de présenter de telles infections, tels que les patients présentant une neutropénie prolongée ou ceux ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH);
- Le traitement de l'aspergillose invasive chez les patients dont la maladie est réfractaire à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, ou chez les patients qui ne tolèrent pas ces médicaments; l'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

Des données limitées sur l'emploi du produit pour traiter d'autres infections fongiques sont présentées dans la section [14. ESSAIS CLINIQUES](#).

La suspension orale JAMP Posaconazole est indiquée chez les patients âgés de 13 ans et plus.

JAMP Posaconazole est également indiqué dans :

- Le traitement de la candidose oropharyngée (COP).

1.1 Enfants

Enfants (de 13 à 17 ans) : l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins de 13 ans. Un nombre limité de sujets âgés de 13 à 17 ans ont reçu la suspension orale de posaconazole, y compris 11 patients ayant participé aux études sur les infections fongiques invasives (IFI) réfractaires et 12 patients ayant participé aux études sur l'utilisation du produit en prophylaxie. Le bilan d'innocuité observé chez ces patients de moins de 18 ans est semblable à celui noté chez les adultes.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : les données limitées tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne, dans l'ensemble, aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#). Il n'existe aucune donnée concernant une sensibilité croisée entre le posaconazole et d'autres antifongiques azolés. La prudence s'impose donc au moment de prescrire JAMP Posaconazole à des personnes hypersensibles à d'autres dérivés azolés.
- Administration concomitante de JAMP Posaconazole et d'alcaloïdes de l'ergot. Le posaconazole

pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents, ce qui pourrait provoquer de l'ergotisme (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Administration concomitante de JAMP Posaconazole et de certains médicaments métabolisés par le cytochrome CYP3A4 : terfénaire, astémizole, cisapride, pimozide et quinidine. Bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'études *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de ces substrats du CYP3A4 pourrait en accroître les concentrations plasmatiques, d'où la possibilité d'effets indésirables sérieux ou potentiellement mortels comme l'allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, une torsade de pointes (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Administration concomitante de JAMP Posaconazole et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) principalement métabolisés par le CYP3A4, étant donné qu'une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments peut entraîner une rhabdomyolyse.
- Administration concomitante de JAMP Posaconazole et de sirolimus, car cela augmente la concentration sanguine de sirolimus d'environ neuf fois et peut entraîner une toxicité associée au sirolimus.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Interactions médicamenteuses (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))
- Effets cardiovasculaires – allongement de l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#))
- Toxicité hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le médecin prescripteur doit suivre les directives posologiques propres à la suspension orale.
- Le comprimé, la suspension orale et la solution intraveineuse ne doivent pas être utilisés de manière interchangeable en raison des différences de dosage de chaque formulation.
- Chaque dose de la suspension orale JAMP Posaconazole devrait être prise avec des aliments, ou avec un supplément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, pour améliorer l'absorption orale. Chez les patients qui ne peuvent consommer un repas complet ni tolérer un supplément nutritionnel par voie orale, il faudrait soit songer à un autre traitement antifongique ou être attentif à l'apparition d'infections fongiques.
- En présence de diarrhée ou de vomissements sévères, il faut être attentif à l'apparition d'infections fongiques.

- L'administration concomitante de médicaments pouvant réduire les concentrations plasmatiques de JAMP Posaconazole devrait être évitée en général, à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques. S'il faut absolument recourir à de tels médicaments, il faut être attentif à l'apparition d'infections fongiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- La modélisation pharmacocinétique porte à croire que les patients dont le poids est supérieur à 120 kg pourraient présenter une exposition plasmatique moindre au posaconazole. Par conséquent, un suivi étroit de ces patients est recommandé afin de déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

Tableau 1 – Posologie recommandée de la suspension à administration orale JAMP Posaconazole

Indication	Posologie et durée du traitement
Prévention des infections fongiques invasives (IFI)	200 mg (5 mL) 3 f.p.j. La durée du traitement doit être établie en fonction de la disparition de la neutropénie ou de l'immunosuppression. Chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD), la prophylaxie avec JAMP Posaconazole devrait commencer plusieurs jours avant l'apparition prévue de la neutropénie et se poursuivre pendant 7 jours après que la numération des neutrophiles a dépassé 500 cellules par mm ³ .
Traitement des IFI réfractaires/ patients intolérants atteints d'une IFI	400 mg (10 mL) 2 f.p.j. ^a Chez les patients qui ne peuvent prendre ni repas ni supplément nutritionnel, JAMP Posaconazole devrait être administré à raison de 200 mg (5 mL) 4 f.p.j. La durée du traitement doit être établie en fonction de la gravité de la maladie sous-jacente, de la disparition de l'immunosuppression et de la réponse clinique.
Traitement de la candidose oropharyngée (COP)	Dose d'attaque de 100 mg (2,5 mL) 2 f.p.j. le premier jour, puis 100 mg (2,5 mL) 1 f.p.j. pendant 13 jours.

^a L'augmentation de la dose quotidienne totale de la suspension orale à plus de 800 mg n'accroît pas l'exposition à JAMP Posaconazole.
f.p.j. = fois par jour

Modification posologique

Usage en cas d'altération de la fonction rénale

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la suspension orale de posaconazole ne sont pas modifiées de façon importante par l'insuffisance rénale. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie orale en présence d'une insuffisance rénale légère ou sévère. Toutefois, en raison de la variabilité quant à l'exposition au traitement avec le posaconazole par voie orale, les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère doivent être suivis de près pour déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Usage en cas d'altération de la fonction hépatique

Nous disposons de données limitées sur la pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique; il est donc impossible de recommander quelque modification posologique que ce soit. Chez le faible nombre de patients insuffisants hépatiques ayant participé aux études, on a noté

une augmentation de la demi-vie du médicament associée avec la gravité du dysfonctionnement hépatique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Utiliser le médicament avec prudence chez les patients présentant une altération hépatique sévère (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants (13 à 17 ans)

Au total, 11 patients âgés de 13 à 17 ans ont été traités au moyen de 800 mg/jour de la suspension orale de posaconazole au cours d'une étude sur le traitement des IFI. En outre, 12 patients âgés de 13 à 17 ans ont reçu 600 mg/jour de la suspension orale de posaconazole en prévention d'une IFI (études C/198-316 et P01899). Le bilan d'innocuité noté chez cette population de patients âgés de moins de 18 ans semble comparable à celui qu'on observe chez les adultes. Les données de pharmacocinétique recueillies chez 10 de ces jeunes patients portent à croire que les caractéristiques pharmacocinétiques dans cette population sont semblables à celles qu'on observe dans la population âgée de 18 ans ou plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.4 Administration

Suspension à administration orale JAMP Posaconazole

La suspension à administration orale JAMP Posaconazole, les comprimés de posaconazole à libération retardée et la solution intraveineuse de posaconazole ne sont PAS interchangeables en raison des différences de dosage de chaque formulation. Suivez les recommandations posologiques spécifiques à chacune de ces formulations. La suspension à administration orale JAMP Posaconazole est destinée à l'administration orale uniquement.

4.5 Dose oubliée

Lorsqu'une dose de ce médicament est oubliée, il importe de la prendre le plus tôt possible. Cela aidera à maintenir une concentration constante du médicament dans le sang. Toutefois, si la prise de la prochaine dose est imminente, il serait préférable de ne pas prendre la dose oubliée et de poursuivre selon la posologie habituelle.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage de posaconazole en comprimés à libération retardée.

Au cours des études cliniques, les patients qui ont reçu des doses de la suspension orale de posaconazole allant jusqu'à 1 600 mg/jour n'ont pas présenté de réactions indésirables sensiblement différentes de celles qui ont été signalées chez les patients ayant pris des doses plus faibles. Par ailleurs, un surdosage accidentel est survenu : un patient a pris 1 200 mg de suspension orale de posaconazole 2 fois par jour (f.p.j.) pendant 3 jours. Aucun effet indésirable n'a été constaté par l'investigateur.

Au cours d'une étude portant sur des patients qui présentaient un dysfonctionnement rénal sévère nécessitant une hémodialyse (clairance de la créatinine [Clcr] < 20 mL/min), on a constaté que le posaconazole n'a pas été éliminé par hémodialyse.

On peut recourir au charbon activé pour éliminer le médicament non absorbé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Suspension orale à 40 mg/mL de posaconazole	Acide citrique monohydraté, arôme artificiel de cerise, benzoate de sodium, citrate de sodium monohydraté, dioxyde de titane, eau purifiée, glucose liquide, glycérine, gomme de xanthane, polysorbate 80 et siméthicone.

La suspension orale de JAMP Posaconazole est une suspension orale blanche à l'odeur caractéristique de cerise qui renferme 40 mg de posaconazole par mL ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, arôme artificiel de cerise, benzoate de sodium, citrate de sodium monohydraté, dioxyde de titane, eau purifiée, glucose liquide, glycérine, gomme de xanthane, polysorbate 80 et siméthicone.

105 mL de suspension orale dans une bouteille en verre de 125 mL (verre ambré type III) fermé par un bouchon de sécurité enfant en polypropylène et une cuillère doseuse (polystyrène) à 2 graduations 2,5 mL et 5 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

La suspension à administration orale JAMP Posaconazole n'est pas interchangeable avec les comprimés à libération retardée ou la solution intraveineuse de posaconazole (voir 4 DOSAGE ET ADMINISTRATION).

Hypersensibilité : il n'existe aucune donnée concernant une sensibilité croisée entre le posaconazole et d'autres antifongiques azolés. La prudence s'impose donc au moment de prescrire JAMP Posaconazole à des personnes hypersensibles à d'autres dérivés azolés.

Ce médicament contient du glucose. Les patients présentant le syndrome rare de malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Il n'existe aucune donnée sur les effets que pourrait exercer le posaconazole sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Cancérogenèse et mutagenèse

Les études de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour les humains. Pour de plus amples renseignements sur les études réalisées chez les animaux, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

Le posaconazole a été associé à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie (ECG) chez certains patients. L'allongement de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmie.

En raison de l'expérience clinique limitée, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre JAMP Posaconazole aux patients qui présentent un état susceptible de favoriser l'arythmie, comme un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc, une insuffisance cardiaque congestive, une bradycardie et une ischémie aiguë du myocarde. Les déséquilibres électrolytiques, surtout ceux qui touchent les taux de potassium, de magnésium ou de calcium, doivent être évalués avant et pendant le traitement avec JAMP Posaconazole et, s'il y a lieu, corrigés.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre JAMP Posaconazole à des patients qui prennent d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, comme des antipsychotiques, des antidépresseurs tricycliques, de la méthadone, de l'érythromycine et des antiarythmiques de classe IA (p. ex., procaïnamide, quinidine) et de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol). Les taux sanguins de posaconazole peuvent avoir un effet sur les médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome hépatique P450 (CYP3A4), lequel peut se répercuter sur l'intervalle QT. Ces médicaments incluent le tacrolimus, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les macrolides (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Durant la phase de développement clinique, il y a eu un seul cas de torsade de pointes chez un patient qui prenait le posaconazole. Ce patient grièvement malade présentait de multiples facteurs de risque confusionnels (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.3 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques \[\$< 2\%\$ \]](#)).

Dépendance/tolérance

Le posaconazole n'est associé à aucun risque d'abus connu.

Hématologique

De rares cas de syndrome urémique et hémolytique et de purpura thrombocytopénique thrombotique ont été signalés, surtout chez des patients qui avaient reçu, en plus du posaconazole, de la cyclosporine ou du tacrolimus pour la prise en charge d'un rejet de greffon ou de la réaction du greffon contre l'hôte (RGCH).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité : lors des études cliniques, on a observé peu de cas de réactions hépatiques (p. ex., des élévations légères ou modérées des taux d'ALAT [alanine-aminotransférase], d'ASAT [aspartate-aminotransférase], de phosphatases alcalines, de bilirubine totale ou d'hépatite clinique) durant le traitement avec le posaconazole. Les élévations des taux d'enzymes du foie détectées au moyen d'épreuves de la fonction hépatique étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement ; dans certains cas, un retour à la normale sans interruption du traitement a été noté, et rarement l'arrêt du traitement a été nécessaire. Des réactions hépatiques plus sévères comprenant la cholestase et l'insuffisance hépatique, ont été rarement observées chez des patients atteints de maladies sous-jacentes graves (p. ex., une hémopathie maligne) durant le traitement avec le posaconazole.

Surveillance de la fonction hépatique : une épreuve de la fonction hépatique doit être faite avant l'instauration du traitement avec JAMP Posaconazole, puis durant celui-ci. Les patients qui présentent une fonction hépatique anormale durant le traitement doivent être surveillés en vue de prévenir des lésions hépatiques plus sévères (surtout au moyen d'épreuves de la fonction hépatique et du dosage de

la bilirubine). En présence de signes et de symptômes cliniques d'une atteinte hépatique qui s'aggrave, l'arrêt du traitement avec JAMP Posaconazole doit être envisagé.

Insuffisance hépatique : JAMP Posaconazole doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une atteinte hépatique sévère. En effet, le prolongement de la demi-vie d'élimination du médicament peut donner lieu à une exposition accrue.

Immunitaire

Patients qui prennent des immunosuppresseurs : des cas d'élévation de la concentration de cyclosporine se traduisant par de rares effets indésirables graves, y compris la néphrotoxicité et la leucoencéphalopathie, ainsi que par des décès ont été signalés durant les études cliniques visant à évaluer l'efficacité du médicament. Lorsqu'un traitement avec JAMP Posaconazole est commencé chez des patients qui prennent de la cyclosporine ou du tacrolimus, il faut réduire la dose de ces agents et en effectuer plus fréquemment le dosage (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Neurologique

Effets toxiques associés à la vincristine : l'administration concomitante d'antifongiques azolés, y compris le posaconazole, et de la vincristine a été associée à une neurotoxicité et à d'autres effets indésirables graves, y compris crises d'épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome d'antidiurèse inappropriée et iléus paralytique. Les patients traités au moyen d'un alcaloïde de la pervenche, y compris la vincristine, ne doivent recevoir un antifongique azolé, y compris le posaconazole, que si aucun autre traitement antifongique n'est envisageable (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Autre

Effets toxiques associés au vénétoclax : l'administration concomitante de posaconazole et de vénétoclax (un substrat du CYP3A4) peut accroître le risque de toxicités associées au vénétoclax, y compris le risque de syndrome de lyse tumorale et de neutropénie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Veuillez-vous reporter à la monographie de produit du vénétoclax pour obtenir de plus amples renseignements.

Rénal

Altération de la fonction rénale : en raison de la variabilité quant à l'exposition au traitement avec le posaconazole par voie orale, les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère doivent être suivis de près pour déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données accumulées sur l'utilisation de posaconazole chez les femmes enceintes sont insuffisantes. L'exposition au médicament pendant la grossesse a été très limitée au cours des études cliniques. Il n'existe aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée ayant porté sur l'emploi du médicament chez les femmes enceintes. L'expérimentation animale a mis en évidence des effets néfastes sur la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ignore les risques potentiels chez l'humain. Les femmes en âge de procréer doivent toujours utiliser une méthode contraceptive adéquate au cours du traitement. JAMP Posaconazole ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent : le posaconazole est excrété dans le lait des rates allaitantes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'excrétion de posaconazole dans le lait maternel chez l'humain n'a pas été étudiée. JAMP Posaconazole ne devrait donc être utilisé par des femmes qui allaitent que si les avantages pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles encourus par le nourrisson.

Insuffisance hépatique : JAMP Posaconazole doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une atteinte hépatique sévère. En effet, le prolongement de la demi-vie d'élimination du médicament peut donner lieu à une exposition accrue.

Patients qui prennent des immunosuppresseurs : des cas d'élévation de la concentration de cyclosporine se traduisant par de rares effets indésirables graves, y compris la néphrotoxicité et la leucoencéphalopathie, ainsi que par des décès ont été signalés durant les études cliniques visant à évaluer l'efficacité du médicament. Lorsqu'un traitement avec JAMP Posaconazole est commencé chez des patients qui prennent de la cyclosporine ou du tacrolimus, il faut réduire la dose de ces agents et en effectuer plus fréquemment le dosage (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Effets toxiques associés à la vincristine : l'administration concomitante d'antifongiques azolés, y compris le posaconazole, et de la vincristine a été associée à une neurotoxicité et à d'autres effets indésirables graves, y compris crises d'épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome d'antidiurèse inappropriée et iléus paralytique. Les patients traités au moyen d'un alcaloïde de la pervenche, y compris la vincristine, ne doivent recevoir un antifongique azolé, y compris le posaconazole, que si aucun autre traitement antifongique n'est envisageable (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du posaconazole chez les enfants âgés de moins de 13 ans n'ont pas été démontrées.

7.1.4 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'innocuité et l'efficacité du posaconazole sont similaires chez les personnes âgées et les sujets adultes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de la suspension orale de posaconazole a été évaluée chez 1 844 patients et volontaires sains inscrits à des études cliniques, et à partir de l'expérience acquise après la commercialisation. Cela comprend 605 patients ayant participé aux études sur l'emploi prophylactique du médicament, 796 patients ayant pris part aux études sur la COP et la COP réfractaire et 428 patients ayant été traités pour une infection fongique invasive (IFI). Au total, 171 patients ont reçu le posaconazole pendant au moins 6 mois; 58 d'entre eux l'ont reçu pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables signalés le plus souvent parmi l'ensemble des volontaires sains et des patients ont été les nausées (6 %) et les céphalées (6 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas

être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Innocuité de la suspension orale de posaconazole dans les essais cliniques

Études P01899 et C/I98-316

L'étude P01899 est une étude à répartition aléatoire à l'insu des évaluateurs qui a comparé la suspension orale de posaconazole (200 mg 3 f.p.j.) à une suspension orale de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.) ou à une solution orale d'itraconazole (200 mg 2 f.p.j.) en traitement préventif des IFI chez des patients neutropéniques qui étaient soumis à une chimiothérapie cytotoxique pour traiter une LMA ou un syndrome myélodysplasique (SMD). La durée moyenne du traitement s'est révélée comparable dans les deux groupes de traitement (29 jours pour le posaconazole; 25 jours pour le fluconazole et l'itraconazole). Dans le cadre de cette étude, 304 patients ont été répartis au hasard dans le groupe de posaconazole, 240 dans le groupe fluconazole et 58 dans le groupe itraconazole, selon les normes locales de traitement.

L'étude C/I98-316 est une étude à répartition aléatoire et à double insu qui a comparé la suspension orale de posaconazole (200 mg 3 f.p.j.) aux capsules de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.) dans le traitement préventif des IFI chez des receveurs d'une GCSH allogénique, présentant une RGCH. La durée moyenne du traitement s'est révélée comparable dans les deux groupes de traitement (80 jours pour le posaconazole; 77 jours pour le fluconazole). Dans le cadre de cette étude, 301 patients ont été répartis au hasard dans le groupe de posaconazole et 299 dans le groupe fluconazole.

Tableau 3 – Effets indésirables imputables au médicament (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant reçu la suspension orale de posaconazole, du fluconazole et de l'itraconazole dans le cadre des études C/I98-316 et P01899 sur l'emploi prophylactique de ces agents

Effets indésirables	Posaconazole n = 605 (%)	Fluconazole n = 539 (%)	Itraconazole n = 58 (%)
Sang et système lymphatique			
Anémie	5 (1)	2 (< 1)	0
Thrombocytopénie	4 (1)	3 (1)	0
Cardiovasculaire			
Allongement des intervalles QT/QTc	14 (2)	6 (1)	4 (7)
Hypertension	3 (< 1)	5 (1)	0
Tachycardie	4 (1)	1 (< 1)	0
Bradycardie	1 (< 1)	0	2 (3)
Vascularite	0	0	1 (2)
Yeux			
Vision floue	3 (< 1)	6 (1)	0
Gastro-intestinal			
Nausées	44 (7)	45 (8)	8 (14)
Vomissements	27 (4)	29 (5)	6 (10)
Diarrhée	28 (5)	24 (4)	9 (16)
Douleur abdominale	13 (2)	15 (3)	1 (2)
Constipation	4 (1)	12 (2)	0
Dyspepsie	8 (1)	9 (2)	0
Selles molles	1 (< 1)	5 (1)	0
Distension abdominale	4 (1)	2 (< 1)	0

Gastrite	2 (< 1)	3 (1)	0
Nausées aggravées	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (3)
Sécheresse buccale	3 (< 1)	1 (< 1)	1 (2)
Mucosite sans autre précision	7 (1)	0	0
Stomatite aphteuse	1 (< 1)	0	1 (2)
Trouble gastrique	0	0	1 (2)
Douleur rectale	0	0	1 (2)
Organisme en général et site d'administration			
Fatigue	7 (1)	7 (1)	0
Faiblesse	3 (< 1)	5 (1)	0
Asthénie	2 (< 1)	3 (1)	0
Fièvre	2 (< 1)	3 (1)	0
Hépatobiliaire			
Hyperbilirubinémie	15 (2)	10 (2)	3 (5)
Élévation des taux d'enzymes hépatiques	15 (2)	10 (2)	0
Élévation du taux d'ALAT (SGPT)	16 (3)	8 (1)	1 (2)
Élévation du taux de GGT	14 (2)	8 (1)	1 (2)
Élévation du taux d'ASAT (SGOT)	14 (2)	7 (1)	1 (2)
Altération de la fonction hépatique	2 (< 1)	5 (1)	0
Ictère	5 (1)	2 (< 1)	0
Lésions hépatocellulaires	5 (1)	0	0
Immunitaire			
Réaction allergique	3 (< 1)	3 (1)	0
Métabolisme et nutrition			
Hypokaliémie	11 (2)	6 (1)	1 (2)
Anorexie	6 (1)	8 (1)	1 (2)
Hypomagnésémie	2 (< 1)	6 (1)	0
Hyperkaliémie	2 (< 1)	4 (1)	0
Perte pondérale	1 (< 1)	4 (1)	0
Hyperglycémie	2 (< 1)	3 (1)	0
Gain pondéral	1 (< 1)	0	1 (2)
Musculosquelettique et tissus conjonctifs			
Myalgie	2 (< 1)	3 (1)	0
Système nerveux			
Céphalée	8 (1)	8 (1)	1 (2)
Étourdissements	4 (1)	7 (1)	0
Perversion gustative	3 (< 1)	7 (1)	1 (2)
Tremblements	4 (1)	6 (1)	0
Paresthésie	5 (1)	3 (1)	0
Somnolence	2 (< 1)	3 (1)	0
Syncope	2 (< 1)	0	1 (2)
Rénal et urinaire			
Élévation de la créatininémie	6 (1)	5 (1)	0
Réduction de la clairance de la créatinine	2 (< 1)	4 (1)	0
Insuffisance rénale	1 (< 1)	4 (1)	0
Altération de la fonction rénale	2 (< 1)	3 (1)	0
Respiratoire, thoracique et médiastinal			
Toux	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (2)
Peau et tissus sous-cutanés			
Éruption cutanée	12 (2)	10 (2)	1 (2)
Prurit	4 (1)	5 (1)	0
Éruption prurigineuse	3 (< 1)	5 (1)	0

Éruption maculopapuleuse	5 (1)	2 (< 1)	0
Sudation intensifiée	1 (< 1)	0	1 (2)
Cellulite	0	0	1 (2)
Évaluations en laboratoire			
Élévation du taux de phosphatase alcaline	6 (1)	6 (1)	1 (2)
Variation des concentrations de	5 (1)	2 (< 1)	0
Élévation du taux de LDH	5 (1)	0	0

Les effets indésirables graves imputables au médicament qui ont été signalés le plus souvent (fréquence de 1 % pour chacun) dans l'ensemble des études sur le traitement préventif ont été l'hyperbilirubinémie, l'élévation des taux d'enzymes hépatiques, les lésions hépatocellulaires, les nausées et les vomissements.

Études P01893 et P00041

L'étude P01893 est une étude ouverte, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, qui a évalué l'innocuité, la tolérance, l'efficacité et les caractéristiques pharmacocinétiques du posaconazole dans le traitement des patients immunodéprimés présentant une IFI réfractaire ou des sujets neutropéniques fébriles nécessitant un traitement antifongique empirique. La suspension orale de posaconazole a été administrée selon les modalités suivantes : 200 mg 4 fois par jour; 400 mg 4 fois par jour; 800 mg 2 fois par jour pendant 2 jours suivis de 400 mg 2 fois par jour, 600 mg 2 fois par jour ou 800 mg 1 fois par jour, respectivement, pour le reste de l'étude. Les sujets présentant une IFI réfractaire ont reçu le médicament à l'étude tous les jours durant une période maximale de 6 mois. Les sujets neutropéniques fébriles ont reçu le médicament à l'étude tous les jours jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à ce que leur nombre absolu de neutrophiles atteigne 500 cellules/mm³. Dans le cadre de cette étude, 98 patients ont été répartis au hasard et 93 d'entre eux ont reçu le traitement avec le posaconazole.

L'étude ouverte et non comparative P00041 a évalué l'innocuité et l'efficacité du posaconazole dans le traitement des IFI chez les patients dont l'infection était réfractaire à l'amphotéricine B (y compris les préparations liposomales) ou à l'itraconazole, ou encore chez ceux qui ne toléraient pas ces agents. Les patients ont reçu le posaconazole à raison de 800 mg par jour en doses fractionnées. En tout, 330 patients ont reçu le posaconazole dans le cadre de cette étude. La durée médiane du traitement avec le posaconazole était de 102,5 jours (de 1 à 609 jours). La majorité des patients étaient gravement immunodéprimés et présentaient des troubles sous-jacents comme des hémopathies malignes, y compris celles nécessitant une greffe de cellules de moelle osseuse; la transplantation d'organes solides; des tumeurs solides et/ou le sida.

Études C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 et P00298

L'étude C/I97-331 était une étude contrôlée à répartition aléatoire à l'insu des évaluateurs qui portait sur des patients infectés par le VIH présentant une COP sensible aux dérivés azolés. Les patients ont reçu le posaconazole ou le fluconazole (posologie des 2 suspensions : 100 mg 2 fois par jour le premier jour, puis 100 mg 1 fois par jour durant 13 jours). En tout, 182 patients ont reçu le posaconazole et 184, le fluconazole.

L'étude ouverte et non comparative C/I97-330 portait sur 199 patients infectés par le VIH présentant une COP réfractaire aux dérivés azolés. Les patients ont reçu l'un des deux schémas posologiques suivants de le posaconazole : 400 mg 2 fois par jour durant 3 jours, suivis de 400 mg 1 fois par jour durant 25 jours, avec possibilité de prolonger le traitement pour une période d'entretien de 3 mois; 400 mg 2 fois par jour durant 28 jours.

L'étude ouverte et non comparative P00298 visait à évaluer l'innocuité à long terme de le posaconazole. Elle portait sur 100 patients infectés par le VIH présentant une COP réfractaire aux dérivés azolés à qui on a administré la suspension orale de posaconazole à raison de 400 mg 2 fois par jour durant une période pouvant atteindre 15 mois. En tout, 60 de ces patients avaient déjà été traités dans le cadre de l'étude C/I97-330, et 1 dans le cadre de l'étude P00041.

Tableau 4 – Effets indésirables imputables au médicament (fréquence ≥ 2 %) signalés chez les sujets ayant reçu la suspension orale de posaconazole (divisés en sous-groupes : greffe de moelle osseuse [GMO], absence de GMO, COP non réfractaire et COP réfractaire) selon les appareils et systèmes, dans le cadre des études sur les IFI réfractaires (P01893 et P00041) et des études sur la COP (C/I97-331, C/I97-330 et P00298)

Effets indésirables	Études sur les IFI réfract. (P01893 et P00041)		Études sur la COP (C/I97-331, C/I97-330 et P00298)		
	Suspension orale de posaconazole		COP non réfractaire		COP réfractaire
	GMO n = 124 (%)	Absence de GMO n = 304 (%)	Suspension orale de posaconazole n = 557 (%)	Fluconazole n = 262 (%)	Suspension orale de posaconazole n = 239 (%)
Sang et système lymphatique					
Neutropénie	0	0	10 (2)	4 (2)	20 (8)
Anémie	0	4 (1)	2 (< 1)	0	6 (3)
Thrombocytopénie	0	2 (1)	3 (1)	0	4 (2)
Cardiovasculaire					
Allongement des intervalles QT/QTc	0	6 (2)	0	0	0
Gastro-intestinal					
Nausées	10 (8)	25 (8)	27 (5)	18 (7)	20 (8)
Diarrhée	3 (2)	12 (4)	19 (3)	13 (5)	26 (11)
Vomissements	7 (6)	18 (6)	20 (4)	4 (2)	16 (7)
Douleur abdominale	3 (2)	15 (5)	10 (2)	8 (3)	12 (5)
Sécheresse buccale	0	6 (2)	7 (1)	6 (2)	5 (2)
Flatulences	0	3 (1)	6 (1)	0	11 (5)
Organisme en général et site d'administration					
Fatigue	4 (3)	3 (1)	8 (1)	5 (2)	7 (3)
Asthénie	1 (1)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	6 (3)
Fièvre	1 (1)	2 (1)	10 (2)	1 (< 1)	6 (3)
Hépatobiliaire					
Élévation du taux d'ALAT	2 (2)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
Élévation du taux d'ASAT	1 (1)	8 (3)	5 (1)	2 (1)	1 (< 1)
Élévation des taux d'enzymes hépatiques	2 (2)	5 (2)	1 (< 1)	0	5 (2)
Altération de la fonction	1 (1)	2 (1)	3 (1)	4 (2)	0
Métabolisme et nutrition					
Anorexie	2 (2)	6 (2)	6 (1)	1 (< 1)	7 (3)
Musculosquelettique					
Myalgie	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	4 (2)
Système nerveux					
Céphalée	3 (2)	17 (6)	16 (3)	5 (2)	18 (8)
Étourdissements	1 (1)	6 (2)	9 (2)	5 (2)	8 (3)
Somnolence	0	3 (1)	4 (1)	5 (2)	3 (1)
Paresthésie	1 (1)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
Convulsions	2 (2)	0	0	0	2 (1)

Psychiatrique					
Insomnie	0	0	3 (1)	0	6 (3)
Rénal et urinaire					
Élévation de la créatininémie	0	5 (2)	2 (< 1)	0	2 (1)
Reproduction et seins					
Trouble menstruel	0	2 (2)	0	0	0
Peau et tissus sous-cutanés					
Éruption cutanée	2 (2)	8 (3)	8 (1)	4 (2)	10 (4)
Prurit	1 (1)	3 (1)	6 (1)	2 (1)	5 (2)
Évaluations en laboratoire					
Élévation du taux de phosphatase alcaline	1 (1)	5 (2)	3 (1)	3 (1)	5 (2)
Altération de la concentration du médicament	2 (2)	5 (2)	0	0	0

Les effets indésirables graves imputables au médicament qui ont été signalés chez 428 patients atteints d'une IFI ont été les suivants (fréquence de 1 % pour chacun) : effets sur la concentration d'autres produits médicamenteux, élévation des taux d'enzymes hépatiques, nausées, éruption cutanée et vomissements.

Des effets indésirables ont été plus fréquemment signalés dans le sous-groupe de patients présentant une COP réfractaire. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 55 % (132 sur 239) de ces patients gravement immunodéprimés atteints d'une infection au VIH avancée. Les effets indésirables graves signalés le plus souvent ont été la fièvre (13 %) et la neutropénie (10 %).

Des effets indésirables graves imputables au traitement ont été signalés chez 14 % (34 sur 239) de ces patients et incluaient la neutropénie (5 %) ainsi que la douleur abdominale (2 %). Le traitement avec le posaconazole a été interrompu chez 2 patients qui ont présenté une neutropénie considérée comme étant reliée au traitement et jugée grave. Tous les autres effets indésirables graves reliés au traitement se sont produits chez < 1 % des sujets ayant reçu le posaconazole.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques (< 2 %)

Néoplasmes bénins et malins : lipome, sarcome de Kaposi.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anomalies touchant les gaz sanguins (sans autre indication), anomalie touchant les plaquettes, anémie aggravée, diminution du nombre de neutrophiles sanguins, aplasie médullaire, trouble de la coagulation, allongement du temps de coagulation, éosinophilie, hématome, diminution du taux d'hémoglobine, hémorragie (sans autre indication), leucopénie, adénopathie, neutropénie aggravée, neutrophilie, pancytopénie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes, diminution du taux de prothrombine, allongement du temps de prothrombine, purpura, splénomégalie, diminution du nombre de leucocytes.

En outre, de rares cas de syndrome urémique et hémolytique et de purpura thrombocytopénique thrombotique ont été signalés, surtout chez des patients qui avaient reçu, en plus du posaconazole, de la cyclosporine ou du tacrolimus pour la prise en charge d'un rejet de greffon ou de la réaction du greffon contre l'hôte.

Troubles cardiovasculaires : résultats anormaux à l'ECG, résultats anormaux particuliers à l'ECG,

sclérose des valvules aortiques, arythmie, athérosclérose, fibrillation auriculaire, fibrillation auriculaire aggravée, flutter auriculaire, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, bloc de branche, insuffisance cardiaque, cardiomégalie, arrêt cardiorespiratoire, accident vasculaire cérébral (sans autre indication), thrombose veineuse profonde (sans autre indication), œdème déclive, diminution de la fraction d'éjection, extrasystoles, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypotension, hypotension orthostatique, ischémie, valvulopathie mitrale (sans autre indication), infarctus du myocarde, palpitations, extrasystoles auriculaires, extrasystoles ventriculaires, embolie pulmonaire, tachycardie sinusale, mort subite, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, trouble vasculaire, hypertrophie ventriculaire, tachycardie ventriculaire.

Au stade de développement clinique, on a rapporté un cas isolé de torsade de pointes chez un patient ayant reçu le posaconazole. L'événement s'est produit chez un patient grièvement malade présentant de multiples facteurs de risque confusionnels ayant pu le favoriser, comme des antécédents de palpitations, une chimiothérapie cardiotoxique récente, une hypokaliémie et une hypomagnésémie.

Troubles auditifs et labyrinthiques : otalgie, troubles de l'ouïe, acouphène, vertiges, trouble vestibulaire.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne, diminution des taux de glucocorticoïdes, diminution des taux de gonadotrophines.

Troubles oculaires : conjonctivite, diplopie, sécheresse oculaire, irritation oculaire, douleur oculaire, œdème périorbitaire, photophobie, scotome.

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, douleur abdominale aggravée, sensibilité abdominale, ascite, ascite aggravée, diminution de la motilité intestinale, chéilite, diverticulite aggravée, dysphagie, éructation, œsophagite, ulcères œsophagiens, selles malodorantes, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorragie du tractus gastro-intestinal, hoquet, gingivite, glossite, diarrhée hémorragique, gastrite hémorragique, iléus, selles molles, méléna, ulcères buccaux, odynophagie, élévation des taux d'enzymes pancréatiques (sans autre indication), pancréatite, proctalgie, haut-le-cœur, altération salivaire, stomatite, ténesme, soif, décoloration de la langue, troubles de la langue, décoloration des dents, vomissements aggravés.

Troubles généraux et réactions au site d'administration : augmentation de l'appétit, mort, interactions médicamenteuses, œdème, chutes, fatigue aggravée, fistules, œdème généralisé, symptômes pseudogrippaux, anomalies des résultats d'analyse, œdème des jambes, malaise, douleur, pâleur, œdème périphérique, raideur.

Troubles hépatobiliaires : astérisis, boue biliaire, bilirubinémie aggravée, cholestase, insuffisance hépatique, hépatite, hépatite aggravée, hépatite cholestatique, lésions hépatocellulaires, hépatomégalie, hépatosplénomégalie, ictère, sensibilité du foie.

Troubles du système immunitaire : réaction allergique, allergie, réaction du greffon contre l'hôte aggravée, réaction d'hypersensibilité, inflammation non spécifique, sarcoïdose aggravée, syndrome de Stevens-Johnson.

Infections et infestations : infection liée à un cathéter, feux sauvages non herpétiques, candidose œsophagienne, infection fongique, moniliase, candidose buccale, pneumonie, infection à *Pseudomonas aeruginosa*, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire.

Lésions et empoisonnement : toxicité médicamenteuse (sans autre indication), ecchymoses, surdosage (sans autre indication), trauma cutané.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : élévation du taux d'amylase, déshydratation, anomalie électrolytique, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hypercholestérolémie aggravée, hyperlipidémie, hypernatrémie, hyperphosphatémie hyperprotéïnémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, élévation du taux de lipase, malnutrition, acidose métabolique, trouble métabolique (sans autre indication), élévation du taux d'azote non protéique, acidose tubulaire rénale, carence en vitamine K.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie, arthralgie aggravée, maux de dos, ostéalgie, douleur à la cage thoracique, crampes dans les extrémités, fasciite, douleur au flanc, crampes dans les jambes, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur ostéomusculaire, raideur cervicale.

Troubles du système nerveux : résultats anormaux à l'EEG, aréflexie, ataxie, dysfonctionnement du système nerveux central (SNC), délire, dysphonie, dystonie, encéphalopathie, démarche anormale aggravée, céphalées aggravées, hémiparésie, hyperkinésie, hyperréflexie, hypoesthésie, hyporéflexie, hypotonie, troubles de cognition, troubles de concentration, troubles de mémoire, méningisme, méningite, migraine, mononévrite, névrite, neuropathie, paraplégie, neuropathie périphérique, syndrome des jambes sans repos, sciatique vertébrale commune, troubles de la parole, stupeur, secousses musculaires.

Troubles psychiatriques : rêves anormaux, altération de l'état mental, amnésie, anxiété, anxiété aggravée, confusion, dépression, dépression psychotique, labilité émotionnelle, baisse de libido, cauchemars, psychose, trouble du sommeil.

Troubles rénaux et urinaires : urine anormale, albuminurie, élévation du taux d'azote uréique du sang, dysurie, hématurie, trouble mictionnel, miction fréquente, néphrite interstitielle, nycturie, calculs rénaux, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale aggravée, obstruction des voies urinaires (sans autre indication).

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : balano-posthite, douleur mammaire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : atélectasie, douleur thoracique, toux sèche, sécheresse de la gorge, dyspnée, dyspnée aggravée, épistaxis, épistaxis aggravée, pneumonie interstitielle, congestion nasale, irritation nasale, pharyngite, pneumopathie inflammatoire, écoulement rétronasal, hypertension pulmonaire, infiltration pulmonaire, râles, trouble respiratoire, rhinite, rhinorrhée.

Chirurgie et interventions médicales : cardioversion.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, alopecie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, éruption érythémateuse, œdème du visage, fissures, éruption folliculaire, furonculose, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, sueurs nocturnes, éruption prurigineuse, éruption cutanée aggravée, séborrhée, trouble cutané, nodule cutané, urticaire, éruption vésiculaire.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Résultats biologiques

Au cours d'études (non contrôlées) portant sur des patients atteints d'IFI traités avec la suspension orale de posaconazole, à des doses ≥ 800 mg/jour, des anomalies cliniquement significatives des tests de la fonction hépatique ont été observées selon l'incidence suivante : taux d'ALAT et d'ASAT (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) : 6 % et 5 %, respectivement; bilirubinémie totale ($> 1,5$ fois la LSN) : 4 % ; et taux de phosphatases alcalines (> 3 fois la LSN) : 4 %. Chez les volontaires sains, l'élévation des taux d'enzymes hépatiques n'a pas semblé être associée à des concentrations plasmatiques plus élevées de posaconazole. Chez les patients, la majorité des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ne consistaient qu'en des variations mineures et transitoires ; ils n'ont que rarement mené à l'arrêt du traitement. Au cours des études comparatives portant sur des patients infectés par le VIH présentant une COP et traités avec la suspension orale de posaconazole à des doses pouvant atteindre 400 mg, l'incidence d'anomalies cliniquement significatives des épreuves de la fonction hépatique était la suivante : taux d'ALAT et d'ASAT (> 3 fois la LSN) : 1 % et 3 %, respectivement ; bilirubinémie totale ($> 1,5$ fois la LSN) : < 1 % ; et taux de phosphatases alcalines (> 3 fois la LSN) : 1 %.

Au cours des études comparatives portant sur des receveurs d'une GCSH ou des patients atteints d'une LMA et recevant la suspension orale de posaconazole en prévention, à des doses pouvant atteindre 600 mg, l'incidence d'anomalies cliniquement significatives des épreuves de la fonction hépatique était la suivante : taux d'ALAT et d'ASAT (> 3 fois la LSN) : 12 % et 4 %, respectivement; bilirubinémie totale ($> 1,5$ fois la LSN) : 8 % ; et taux de phosphatases alcalines (> 3 fois la LSN) : 2 %.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables qui suivent ont été signalés après l'homologation du posaconazole aux États-Unis et en Europe. Étant donné que ces réactions indésirables sont rapportées de façon volontaire à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'établir leur fréquence de façon fiable. Cependant, il n'a pas été possible d'écarter tout lien de causalité avec le posaconazole dans les cas suivants :

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : agranulocytose ;
- **Troubles hépatobiliaires** : hépatite cytolytique, hépatite toxique (parfois mortelle) ;
- **Troubles endocriniens** : pseudoaldostéronisme ;
- **Troubles cardiovasculaires** : allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes ;
- **Infections et infestations** : septicémie à *Trichosporon*.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- **Médicaments contre-indiqués : alcaloïdes de l'ergot, terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) et sirolimus (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).**
- **Médicaments dont l'utilisation concomitante doit être évitée : cimétidine, rifabutine et phénytoïne.**
- **Médicament dont l'emploi concomitant requiert d'envisager une réduction de la dose lorsque l'autre médicament commence à être administré ainsi qu'un contrôle étroit des concentrations en cours de traitement : tacrolimus (voir le tableau 6).**
- **Médicaments dont l'emploi concomitant requiert d'envisager une réduction de la dose et une surveillance étroite à l'affût d'effets indésirables en cours de traitement : alcaloïdes de la pervenche, midazolam, inhibiteurs calciques et vénétoclax (voir le tableau 6).**

À moins d'indication contraire, les interactions décrites dans les sous-sections suivantes s'appliquent aux comprimés à libération retardée de posaconazole et à la suspension orale de posaconazole.

Les renseignements suivants découlent des données portant sur la suspension orale ou un comprimé expérimental de posaconazole.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du posaconazole

Le posaconazole est métabolisé par glucurono-conjugaison-UDP (enzymes de phase II) et est un substrat de l'efflux transmembranaire par la glycoprotéine P. Par conséquent, les inhibiteurs ou les inducteurs de ces voies d'élimination peuvent agir sur les concentrations plasmatiques du posaconazole. Le posaconazole ne compte aucun métabolite oxydatif circulant important (dépendant du CYP450) et il est peu probable que sa concentration sanguine soit affectée par les inhibiteurs des isoenzymes du CYP450.

Effets du posaconazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et, de ce fait, les concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par cette voie enzymatique peuvent augmenter à la suite de l'administration concomitante de la suspension orale de posaconazole.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans les tableaux ci-après y sont présentés en raison soit d'interactions

signalées dans des rapports de cas ou des études cliniques, soit à cause d'un potentiel d'interactions, compte tenu de l'ampleur et de la gravité attendues de celles-ci (dans le cas des médicaments contre-indiqués en concomitance).

La majorité des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées au moyen de la suspension orale ou d'un comprimé expérimental de posaconazole, qui est 36 % moins biodisponible que la suspension orale. Bien que, dans certaines études sur les interactions médicamenteuses, les taux d'exposition au posaconazole étaient plus faibles que ceux observés dans la population de patients, les interactions médicamenteuses décrites ci-dessous sont considérées comme étant pertinentes pour la suspension orale de posaconazole aux doses recommandées.

Tableau 5 – Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur le posaconazole chez les volontaires sains

Médicaments administrés avec le posaconazole (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec le posaconazole Dose/schéma	Posaconazole Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité du posaconazole		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Rifabutin (induction de l'UDP-G)	Étude clinique	300 mg 1 f.p.j. x 17 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↓ 43% (0.57; 0.43-0.75)	↓ 49% (0.51; 0.37-0.71)	L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine doit être évitée, sauf si le bénéfice pour le patient est supérieur au risque.
Phénytoïne (induction de l'UDP-G)	Étude clinique	200 mg 1 f.p.j. x 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↓ 41% (0.59; 0.44-0.79)	↓ 50% (0.50; 0.36-0.71)	L'utilisation concomitante du posaconazole et du phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice pour le patient est supérieur au risque.
Éfavirenz (induction de l'UDP-G)	Étude clinique	400 mg 1 f.p.j. x 10 et 20 jours	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. x 10 et 20 jours	↓ 45 % (0,55; 0,47-0,66)	↓ 50 % (0,50; 0,43-0,60)	L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'éfavirenz, devrait être évitée, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.
Fosamprenavir	Étude clinique	700 mg 2 f.p.j. x 10 jours	200 mg 1 f.p.j. le 1 ^{er} jour, 200 mg 2 f.p.j. le 2 ^e jour, puis 400 mg 2 f.p.j. x 8 jours	↓ 21 % 0,79 (0,71-0,89)	↓ 23 % 0,77 (0,68-0,87)	Si une administration concomitante est nécessaire, un suivi étroit s'impose afin de déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique.

Glipizide	Étude clinique	Dose unique de 10 mg	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. x 10 jours	Le glipizide n'a eu aucun effet clinique important sur la C _{max} et l'ASC du posaconazole.	Aucun ajustement posologique nécessaire. Une baisse de la glycémie a été notée chez certains volontaires sains lorsque le glipizide a été administré avec le posaconazole. Lors de l'administration concomitante de ces deux médicaments, il faut surveiller la glycémie selon les normes de soins en vigueur chez les patients diabétiques.
-----------	----------------	----------------------	--	--	--

Antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antiacides

Antiacides/antagonistes des récepteurs H ₂ (ARH ₂)/inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Étude clinique	Dose unique de 20 mL de liquide Mylanta [†] ultimate strength ; Dose AM de 150 mg de ranitidine en comprimé BID ; esomeprazole 40 mg une fois le matin QAM x 5 jours (Jour-4 à 1)	Comprimés à libération retardée de 400 mg en dose unique (4x100 mg)	Aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé lors de l'utilisation concomitante de comprimés de posaconazole avec des antiacides, des antagonistes des récepteurs H ₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons.		Aucun ajustement de la posologie des comprimés à libération retardée de posaconazole n'est nécessaire lorsque ces derniers sont utilisés de façon concomitante avec des antiacides, des antagonistes des récepteurs H ₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons.
Cimétidine (altération du pH gastrique)	Étude clinique	400 mg 2 f.p.j. x 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↓ 39% (0,61; 0,53-0,70)	↓ 39% (0,61; 0,54-0,69)	L'utilisation concomitante du posaconazole en suspension orale avec des antagonistes des récepteurs H ₂ doit être évitée si possible.
Ésoméprazole (augmentation du pH gastrique)	Étude clinique	40 mg chaque matin x 5 jours (jour -4 à 1)	Dose unique de 400 mg (suspension orale)	↓ 46 % (0,54; 0,43-0,69)	↓ 32 % (0,68; 0,57-0,81)	Il faut éviter, dans la mesure du possible, l'utilisation concomitante de la suspension orale de posaconazole et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Régulateurs de la motilité gastro-intestinale

Métoclopramide	Étude clinique	15 mg 1 f.p.j. x 2 jours (jour -1 et 1)	Comprimés à libération retardée de 400 mg en dose unique (4x100 mg)	No clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of posaconazole was observed when posaconazole tablets were concomitantly administered with metoclopramide.	No dosage adjustment of posaconazole delayed-release tablets is required when given concomitantly with metoclopramide.
		10 mg 3 f.p.j. x 2 jours	Dose unique de 400 mg (suspension orale)	Le métoclopramide, lorsqu'il est administré avec la suspension orale de posaconazole, diminue les concentrations plasmatiques de posaconazole.	Si le métoclopramide est administré de façon concomitante avec la suspension orale JAMP Posaconazole, un suivi étroit s'impose afin de déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique.
Lopéramide	Étude clinique	Dose unique de 4 mg (2 comprimés de 2 mg)	Dose unique de 400 mg (suspension orale) administrée avec un supplément nutritionnel	Le lopéramide n'a aucun effet sur les concentrations plasmatiques de la suspension orale de posaconazole.	Aucun ajustement nécessaire de la posologie de la suspension orale de posaconazole lors de l'administration concomitante du lopéramide et de la suspension orale de posaconazole.

Tableau 6 – Résumé de l'effet du posaconazole sur les médicaments administrés en concomitance chez les volontaires sains et les patients

Médicaments administrés avec le posaconazole (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec le posaconazole Dose/schéma	Posaconazole Dose/schéma	Effet du posaconazole sur la biodisponibilité des médicaments administrés en concomitance		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Cyclosporine (inhibition du CYP3A4 par le posaconazole)	Étude clinique	Dose d'entretien stable chez les transplantés cardiaques	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↑ concentrations minimales de cyclosporine dans le sang total. Des réductions de dose de cyclosporine allant jusqu'à 29 % ont été nécessaires.		Lors de l'initiation du traitement par le posaconazole chez des patients recevant déjà de la cyclosporine, une réduction de la dose de cyclosporine doit être envisagée (par exemple, à environ 3/4 de la dose actuelle). Par la suite, les concentrations sanguines de cyclosporine doivent être surveillées attentivement pendant la co-administration et, à l'arrêt du traitement par le posaconazole, la dose de cyclosporine doit être ajustée si nécessaire.

Tacrolimus (inhibition du CYP3A4 par le posaconazole)	Étude clinique	Dose unique de 0,05 mg/kg par voie orale	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	↑ 121 % (2,21; 2,01-2,42)	↑ 358 % (4,58; 4,03-5,19)	Lorsqu'un traitement avec la suspension orale de posaconazole est instauré chez des patients qui reçoivent déjà du tacrolimus, la dose de tacrolimus devrait être réduite (p. ex., au tiers environ de la dose habituelle). Il faut surveiller attentivement les taux sanguins de tacrolimus durant l'administration concomitante et à la fin du traitement avec la suspension orale de posaconazole, puis ajuster la dose de tacrolimus en conséquence.
Rifabutine (inhibition du CYP3A4 par le posaconazole)	Étude clinique	300 mg 1 f.p.j. x 17 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↑ 31% (1,31; 1,10-1,57)	↑ 72% (1,72; 1,51-1,95)	L'utilisation concomitante de posaconazole et de rifabutine doit être évitée, sauf si le bénéfice pour le patient est supérieur au risque. En cas d'administration concomitante de ces médicaments, une surveillance attentive de la formule sanguine complète et des effets indésirables liés à l'augmentation des taux de rifabutine (par exemple, uvéite) est recommandée.
Midazolam (inhibition du CYP3A4 par JAMP Posaconazole)	Étude clinique	Dose IV ^d unique de 0,4 mg	200 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	↑ 30 % (1,3; 1,13-1,48)	↑ 362 % (4,62; 4,02-5,3)	Il faut envisager un ajustement de la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 durant un traitement concomitant avec la suspension orale de posaconazole.
		Dose IV ^d unique de 0,4 mg	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	↑ 62 % (1,62; 1,41-1,86)	↑ 524 % (6,24; 5,43-7,16)	
		Dose orale unique de 2 mg	200 mg (suspension orale) 1 f.p.j. × 7 jours	↑ 169 % (2,69; 2,46-2,93)	↑ 470 % (5,70; 4,82-6,74)	
		Dose orale unique de 2 mg	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	↑ 138 % (2,38; 2,13-2,66)	↑ 397 % (4,97; 4,46-5,54)	

Phénytoïne (inhibition du CYP34A par le posaconazole)	Étude clinique	200 mg 1 f.p.j.dose orale x 10 jours	100 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↑ 16% (1.16; 0.85-1.57)	↑ 16% (1.16; 0.84-1.59)	L'utilisation concomitante de posaconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice pour le patient est supérieur au risque. Si les médicaments sont co-administrés, une surveillance fréquente des concentrations de phénytoïne doit être effectuée et une réduction de la dose de phénytoïne doit être envisagée.
Alcaloïdes de l'ergot	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Le posaconazole peut ↑ la concentration plasmatique des alcaloïdes de l'ergot (ergotamine et dihydroergotamine), ce qui pourrait entraîner de l'ergotisme.		L'administration concomitante de la suspension orale de posaconazole et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Terfénadine Astémizole Cisapride Pimozide Quinidine	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		L'administration concomitante de posaconazole en suspension orale et de certains médicaments comme le cisapride*, le pimozide et la quinidine – tous métabolisés par le système CYP3A4 – peut causer un ↑ de la concentration plasmatique de ces médicaments, d'où des effets indésirables potentiellement graves ou mortels (allongement de l'intervalle QT et rares cas de torsade de pointes).		L'administration concomitante de ces médicaments et de la suspension orale de posaconazole est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Sirolimus	Étude clinique	Dose unique de 2 mg	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. x 16 jours	↑ 572 % (6,72; 5,62-8,03)	↑ 788 % (8,88; 7,26-10,9)	L'administration concomitante de sirolimus et de la suspension orale de posaconazole est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Alcaloïdes de la pervenche	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		La plupart des alcaloïdes de la pervenche (p. ex., vincristine et vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante d'antifongiques azolés, y compris le posaconazole, et de la vincristine a été associée à des effets indésirables graves (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le posaconazole peut ↑ la concentration plasmatique des alcaloïdes de la pervenche (p. ex., vincristine et vinblastine), ce qui pourrait causer une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves.		Les patients traités au moyen d'un alcaloïde de la pervenche, y compris la vincristine, ne doivent recevoir un antifongique azolé, y compris le posaconazole, que si aucun autre traitement antifongique n'est envisageable.
Simvastatine (inhibiteur de la HMG-CoA réductase métabolisé par le CYP3A4)	Étude clinique	Dose unique de 40 mg	50, 100 et 200 mg (suspension orale) 1 f.p.j. × 13 jours	↑ de la C _{max} de 7,4 à 11,4 fois en moyenne	↑ de l'ASC de 5,7 à 10,6 fois en moyenne	Une augmentation des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peut être associée à la rhabdomyolyse. L'administration concomitante de posaconazole et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase principalement métabolisés par le CYP3A4 est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Zidovudine (AZT) Lamivudine (3TC) Indinavir	Étude clinique	Chez les patients infectés par le VIH prenant des doses stables d'AZT (300 mg 2 f.p.j. ou 200 mg toutes les 8 heures (h)), de 3TC (150 mg 2 f.p.j.), et/ou d'indinavir (800 mg toutes les 8 heures).	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	Le posaconazole n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la C _{max} et l'ASC de ces médicaments.		Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Atazanavir	Étude clinique	300 mg 1 f.p.j. × 14 jours	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	↑ 155 % (2,55; 1,89-3,45)	↑ 268 % (3,68; 2,89-4,70)	Lors de l'administration concomitante de posaconazole, il est recommandé de surveiller fréquemment les effets indésirables et la toxicité liés aux antirétroviraux qui sont des substrats du CYP3A4.
Atazanavir/ traitement potentialisé avec le ritonavir		300 mg/100 mg 1 f.p.j. × 14 jours	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	↑ 53 % (1,53; 1,13-2,07)	↑ 146 % (2,46; 1,93-3,13)	
Inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		L'administration de posaconazole et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 peut donner lieu à des interactions médicamenteuses importantes.		Lors de l'administration concomitante de posaconazole, il convient de procéder souvent à des examens pour déceler les effets indésirables et la toxicité liés aux inhibiteurs calciques. L'ajustement de la dose de ces médicaments peut se révéler nécessaire.

Digoxine	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques	Le posaconazole peut faire augmenter la concentration plasmatique de digoxine.	L'administration d'autres dérivés azolés avec la digoxine a été associée à une hausse des concentrations de digoxine. Comme le posaconazole peut faire augmenter les taux plasmatiques de digoxine, il faut surveiller ces derniers lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement avec posaconazole.
Vénétoclax	Étude clinique	Consulter la monographie de produit du vénétoclax.	L'administration concomitante de vénétoclax (un substrat du CYP3A4) et de posaconazole augmente la C _{max} et l'ASC _{0-INF} du vénétoclax, ce qui peut entraîner un risque accru de toxicités associées au vénétoclax (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Consulter la monographie de produit du vénétoclax.

- ^a estimation par ratio = résultats obtenus avec l'administration concomitante de l'autre médicament et le posaconazole rapportés à ceux obtenus avec le posaconazole seul pour la C_{max} ou l'ASC
- ^b ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps
- ^c f.p.j. = fois par jour
- ^d IV = intraveineuse
- ^e p.o. = per os

9.5 Interactions médicament-aliment

Tableau 7 – Interactions médicament-aliment établies ou possibles

Dénomination commune	Source	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Caféine	Étude clinique	Aucun effet clinique important n'a été observé.	Aucun ajustement posologique nécessaire.
Aliments ou suppléments nutritionnels	Étude clinique	L'ASC de la suspension orale de posaconazole est environ quadruplée après la prise d'un repas riche en matières grasses (~ 50 g) et augmentée d'environ 2,6 fois après la prise d'un repas ou d'un supplément nutritionnel pauvre en gras (14 g), si on compare à l'état de jeûne.	Chaque dose de la suspension orale de posaconazole devrait être prise avec des aliments ou un supplément nutritionnel (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été évaluées.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été évaluées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le posaconazole est un antifongique azolé. Il inhibe la synthèse de l'ergostérol, une composante clé de la paroi des cellules fongiques.

10.2 Pharmacodynamie

On a observé une corrélation entre l'exposition totale au médicament (aire sous la courbe [ASC]) et l'issue clinique. Chez les sujets atteints d'infections à *Aspergillus*, il semble que les seuils efficaces d'exposition soient plus élevés que dans les cas d'infections à *Candida*, quoique le rapport critique ASC/concentration minimale inhibitrice (CMI) associé à la réussite du traitement ne soit pas établi. Il est particulièrement important de veiller à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales chez les patients infectés par *Aspergillus* (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Relation exposition-réponse :

Dans les études cliniques menées chez des patients neutropéniques qui recevaient une chimiothérapie cytotoxique pour traiter une LMA ou un SMD ou chez les receveurs d'une GCSH présentant une RGCH, un vaste éventail d'expositions plasmatiques au posaconazole a été observé après l'administration de la suspension orale de posaconazole. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique des données sur les patients a révélé une association apparente entre les concentrations moyennes de posaconazole (C_{moy}) et les résultats sur l'efficacité (voir le tableau 8). Une C_{moy} plus faible pourrait être associée à un risque accru d'échec thérapeutique.

Tableau 8 – Analyse de l'exposition (C_{moy}) à la suspension orale de posaconazole dans les essais cliniques

	Traitement de l'aspergillose réfractaire		Traitement prophylactique chez les patients atteints de LMA/d'un SMD ^a		Traitement prophylactique chez les patients présentant une RGCH ^b	
	Intervalle de C_{moy} (ng/mL)	Échec thérapeutique ^c (%)	Intervalle de C_{moy} (ng/mL)	Échec thérapeutique ^d (%)	Intervalle de C_{moy} (ng/mL)	Échec thérapeutique ^d (%)
1 ^{er} quartile	55-277	76	90-322	54,7	22-557	44,4
2 ^e quartile	290-544	47	322-490	37,0	557-915	20,6
3 ^e quartile	550-861	47	490-734	46,8	915-1 563	17,5
4 ^e quartile	877-2 010	29	734-2 200	27,8	1 563-3 650	17,5

C_{moy} = concentration moyenne de posaconazole à l'état d'équilibre

^a Patients neutropéniques recevant une chimiothérapie cytotoxique contre une LMA ou un SMD

^b Receveurs d'une GCSH présentant une RGCH

^c Défini par la non-atteinte d'une réponse globale à la fin du traitement

^d Défini par l'abandon du traitement, l'utilisation d'un traitement antifongique empirique à action générale ou l'apparition d'une infection fongique invasive perthérapeutique

10.3 Pharmacocinétique

Paramètres pharmacocinétiques généraux :

On a observé des augmentations de l'exposition plasmatique (ASC) proportionnelles à la dose avec la suspension orale de posaconazole à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques allant de 50 à 800 mg et de doses multiples variant entre 50 mg 2 f.p.j. et 400 mg 2 f.p.j. chez des volontaires sains. Aucune autre hausse de l'exposition n'a été observée lorsque la dose de la suspension orale a été

portée de 400 mg 2 f.p.j. à 600 mg 2 f.p.j. chez des patients présentant une neutropénie fébrile ou une infection fongique invasive réfractaire.

Le tableau 9 présente la valeur moyenne (CV en %) [min-max] des concentrations plasmatiques moyennes de posaconazole à l'état d'équilibre (C_{moy}) ainsi que des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez les patients à la suite de l'administration de 200 mg 3 f.p.j. et de 400 mg 2 f.p.j. de la suspension orale.

Tableau 9 – Valeurs moyennes (CV en %) [min-max] des paramètres pharmacocinétiques du posaconazole à l'état d'équilibre à la suite de l'administration de 200 mg 3 f.p.j. et de 400 mg 2 f.p.j. de la suspension orale de posaconazole à des patients

Posologie*	C_{moy} (ng/mL)	ASC [†] (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg 3 f.p.j.[‡] (n = 252)	1 103 (67) [21,5-3 650]	N.C. [§]	N.C. [§]	N.C. [§]	N.C. [§]
200 mg 3 f.p.j.[¶] (n = 215)	583 (65) [89,7-2 200]	15 900 (62) [4 100-56 100]	51,2 (54) [10,7-146]	2 425 (39) [828-5 702]	37,2 (39) [19,1-148]
400 mg 2 f.p.j.[#] (n = 23)	723 (86) [6,70-2 256]	9 093 (80) [1 564-26 794]	76,1 (78) [14,9-256]	3 088 (84) [407-13 140]	31,7 (42) [12,4-67,3]

C_{moy} = concentration moyenne de posaconazole mesurée à l'état d'équilibre

* Administration de la suspension orale

† $ASC_{(0-24\ h)}$ pour la posologie de 200 mg 3 f.p.j. et $ASC_{(0-12\ h)}$ pour la posologie de 400 mg 2 f.p.j.

‡ Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques présentant une réaction du greffon contre l'hôte

§ Non calculé(e)

¶ Patients neutropéniques soumis à une chimiothérapie cytotoxique pour le traitement d'une leucémie myéloïde aiguë ou d'un syndrome myélodysplasique

Patients atteints de neutropénie fébrile ou atteints d'infections fongiques invasives réfractaires, C_{moy} n = 24

La variabilité des concentrations plasmatiques moyennes de posaconazole était relativement plus marquée parmi les patients que parmi les sujets sains.

Absorption :

La suspension orale de posaconazole est absorbée après un t_{max} médian de 3 à 5 heures environ. On a observé des augmentations de l'exposition plasmatique (ASC) à la suspension orale de posaconazole proportionnelles à la dose, à la suite de l'administration orale de doses uniques allant de 50 à 800 mg et de doses multiples variant entre 50 mg 2 f.p.j. et 400 mg 2 f.p.j. Aucune autre hausse de l'exposition n'a été observée lorsque la dose a été portée de 400 mg 2 f.p.j. à 600 mg 2 f.p.j. chez des patients présentant une neutropénie fébrile ou une IFI réfractaire. L'état d'équilibre est atteint après 7 à 10 jours d'administration de doses multiples.

Suite à l'administration d'une dose unique de 200 mg, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de la suspension orale de posaconazole sont environ 3 fois plus élevées si le sujet a pris un repas faible en gras et environ 4 fois plus élevées avec un repas riche en matières grasses (~ 50 g de gras), comparativement aux résultats obtenus chez des sujets à jeun.

Suite à l'administration d'une dose unique de 400 mg, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de la suspension orale de posaconazole sont environ 3 fois plus élevées avec un supplément nutritionnel liquide (14 g de gras), comparativement aux résultats obtenus chez des sujets à jeun (voir le tableau 10). Ainsi, pour atteindre des concentrations plasmatiques adéquates, on recommande d'administrer la suspension orale de posaconazole avec des aliments ou un supplément nutritionnel (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Tableau 10 – Valeurs moyennes (CV en %) [min-max] des paramètres pharmacocinétiques de J1a suspension orale de posaconazole à la suite de l’administration d’une dose unique de 200 mg ou de 400 mg de suspension avec des aliments et chez des sujets à jeun

Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	ASC (l) [ng·h/mL]	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)
200 mg (jeûne) [n = 20] ^c	132 (50) [45-267]	3,50 [1,5-36 ^b]	4 179 (31) [2 705-7 269]	51 (25) [28-74]	23,5 (25) [15,3-33,7]
200 mg (sans gras) [n = 20] ^c	378 (43) [131-834]	4 [3-5]	10 753 (35) [4 579-17 092]	21 (39) [12-44]	22,2 (18) [17,4-28,7]
200 mg (très gras) (54 g de gras) [n = 20] ^c	512 (34) [241-1 016]	5 [4-5]	15 059 (26) [10 341-24 476]	14 (24) [8,2-19]	23,0 (19) [17,2-33,4]
400 mg (jeûne) [n = 23] ^d	121 (75) [27-366]	4 [2-12]	5 258 (48) [2 834-9 567]	91 (40) [42-141]	27,3 (26) [16,8-38,9]
400 mg (supplément nutritionnel liquide – 14 g de gras) [n = 23] ^d	355 (43) [145-720]	5 [4-8]	11 295 (40) [3 865-20 592]	43 (56) [19-103]	26,0 (19) [18,2-35,0]

^a Médiane [min-max]

^b Chez le sujet dont le t_{max} était de 36 heures, les taux plasmatiques se sont révélés relativement constants pendant les 36 heures (différence de 1,7 ng/mL entre la mesure après 4 heures et la mesure après 36 heures).

^c n = 15 pour l’ASC (l), le rapport CL/F et la t_{1/2}

^d n = 10 pour l’ASC (l), le rapport CL/F et la t_{1/2}

La variabilité des concentrations plasmatiques moyennes de posaconazole était relativement plus marquée parmi les patients que parmi les sujets sains.

Distribution :

Le posaconazole est doté d’un volume moyen (CV en %) de distribution de 287 L (24 %) chez les volontaires sains. Elle se lie fortement aux protéines chez l’humain (> 98,0 %), et tout particulièrement à l’albumine.

Métabolisme :

Le posaconazole circule principalement sous forme inchangée dans le plasma. Parmi les métabolites en circulation, on compte surtout des glucurono-conjugués résultant de la glucurono-conjugaison-UDP (enzymes de phase II). Le posaconazole ne compte pas de métabolite oxydatif circulant important (dépendant du CYP450). Les métabolites excrétés dans l’urine et les fèces représentent ~ 17 % de la dose radiomarquée administrée.

Le posaconazole est principalement métabolisé par glucurono-conjugaison-UDP (enzymes de phase II) et est un substrat pour l’efflux transmembranaire par la glycoprotéine P. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces voies d’élimination peuvent agir sur les concentrations plasmatiques du posaconazole.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains et des études cliniques indiquent que le posaconazole inhibe principalement le CYP3A4. Une étude clinique menée auprès de volontaires sains indique également que le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4, comme le montre une augmentation de l’ASC du midazolam supérieure à 5 fois. Par conséquent, le posaconazole peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4.

Élimination :

La suspension orale de posaconazole est surtout excrétée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), principalement sous forme inchangée (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale ne représente qu'une voie mineure d'élimination, 14 % de la dose radiomarquée étant excrétée dans l'urine (< 0,2 % de la dose radiomarquée se présente sous forme inchangée).

La suspension orale de posaconazole est dotée d'une $t_{1/2}$ moyenne de 35 heures (allant de 20 à 66 heures) et d'une clairance corporelle totale apparente (CL/F) de 32 L/h.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : à la suite de l'administration de 800 mg par jour de la suspension orale de posaconazole en doses fractionnées pour le traitement des IFI, la valeur moyenne des concentrations plasmatiques minimales observée chez 12 patients âgés de 8 à 17 ans était similaire à celle obtenue chez 194 patients âgés de 18 à 64 ans. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les enfants âgés de moins de 8 ans.
- **Personnes âgées** : les caractéristiques pharmacocinétiques de la suspension orale de posaconazole sont comparables chez les jeunes et les personnes âgées (65 ans ou plus). Il n'y a pas lieu de modifier la posologie de JAMP Posaconazole chez les personnes âgées (65 ans ou plus) en fonction de l'âge.
- **Sexe** : les caractéristiques pharmacocinétiques de JAMP Posaconazole sont comparables chez l'homme et chez la femme. Il n'y a pas lieu de modifier la posologie en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : le profil pharmacocinétique du posaconazole n'est pas modifié de façon importante par la race. Aucun ajustement de la posologie de la suspension orale de posaconazole n'est nécessaire en fonction de la race. Une légère diminution de l'ASC et de la C_{max} de la suspension orale de posaconazole a été notée chez les patients de race noire, par rapport à ceux de race blanche. Aucune étude n'a porté sur des sujets d'autres races.
- **Insuffisance hépatique** : les données de pharmacocinétique chez des sujets présentant une altération hépatique ne sont pas suffisantes pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire en présence de dysfonctionnement hépatique. Il est donc recommandé d'utiliser JAMP Posaconazole avec prudence chez les patients présentant une altération hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Insuffisance rénale** : à la suite de l'administration d'une dose unique de 400 mg de la suspension orale, on n'a pas noté d'effet significatif de l'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] : 50-80 mL/min/1,73 m², n = 6) ou modérée (DFG : 20-49 mL/min/1,73 m², n = 6) sur la pharmacocinétique du posaconazole; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 20 mL/min/1,73 m²), l'exposition plasmatique moyenne (ASC) au posaconazole était comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale (DFG > 80 mL/min/1,73 m²); toutefois, l'intervalle des estimés d'ASC était très variable (CV de 96 %) au sein des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, en comparaison aux autres sous-groupes d'insuffisants rénaux (CV < 40 %). Vu la variabilité de l'exposition au traitement avec le posaconazole par voie orale, il est recommandé de surveiller la survenue d'infections fongiques chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir [7 MISES EN](#)

[GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Obésité** : la modélisation des paramètres pharmacocinétiques du posaconazole porte à croire que les patients dont le poids est supérieur à 120 kg pourraient présenter une exposition plasmatique moindre au posaconazole. Par conséquent, un suivi étroit de ces patients est recommandé afin de déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage

Conserver à la température ambiante entre 15-30 °C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Durée de conservation

À partir de l'ouverture initiale du contenant : 4 semaines

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut bien agiter la suspension orale avant chaque utilisation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

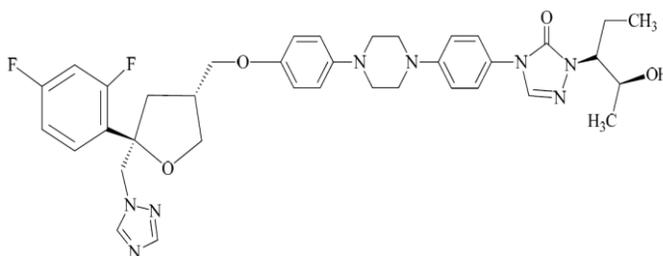
Substance pharmaceutique

Nom propre : posaconazole

Nom chimique : 4-{4-[4-(4-[(3*R*,5*R*)-5-(2,4-difluorophényl)tétrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-3-furanyl]méthoxy)phényl]-1-pipérazinyl]phényl}-2-[(1*S*,2*S*)-1-éthyl-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₇H₄₂F₂N₈O₄ 700,8 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le posaconazole est une poudre solide de couleur blanche à blanc cassé, soluble dans le dichlorométhane et pratiquement insoluble dans l'eau.

Caractéristiques du produit :

Valeurs du pH et de la pKa :

pH (suspension aqueuse à 1% à environ 25 °C) : moyenne de 6,03

Constante de dissociation (par CLHP) : 3,10 (acétonitrile : eau)

Intervalle de fusion : de 165,1 à 165,9 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

Pharmacocinétique et innocuité de la suspension orale de posaconazole chez les patients

Études P01899 et C/I98-316

Deux vastes études contrôlées à répartition aléatoire ont porté sur l'utilisation de la suspension orale de posaconazole en prévention des IFI chez les patients présentant un risque élevé.

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients et du protocole de l'étude pivot P01899

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre de sujets répartis au hasard [traités])	Âge moyen (tranche)	Sexe
P01899	insu pour l'évaluateur; témoin actif	<p><u>Posologie :</u> posaconazole à raison de 200 mg 3 f.p.j.^a, fluconazole à raison de 400 mg 1 f.p.j. ou itraconazole à raison de 200 mg 2 f.p.j.</p> <p><u>Voie d'administration :</u> Orale</p> <p><u>Durée :</u> jusqu'à 84 jours</p>	<p>n = 602 [589]</p> <p><u>posaconazole :</u> 304 [297]</p> <p><u>FLU/ITZ :</u> 298 [292]</p>	<p><u>posaconazole :</u> 49 (13-82)</p> <p><u>FLU/ITZ :</u> 50 (13-81)</p>	<p><u>posaconazole :</u> 158 hommes 146 femmes</p> <p><u>FLU/ITZ :</u> 160 hommes 138 femmes</p>

^a f.p.j. = fois par jour

FLU = fluconazole, ITZ = itraconazole

L'étude P01899 était une étude à répartition aléatoire à l'insu des évaluateurs. Elle visait à comparer la suspension orale de posaconazole (200 mg 3 f.p.j.) à une suspension de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.) ou à une solution orale d'itraconazole (200 mg 2 f.p.j.) en traitement préventif des IFI chez des patients neutropéniques qui étaient soumis à une chimiothérapie cytotoxique pour traiter une LMA ou un SMD. Le principal paramètre d'efficacité était l'incidence d'IFI confirmées ou probables, ce qui était déterminé par un groupe d'experts indépendants ne connaissant pas les modalités de l'étude, durant la période de traitement. Parmi les paramètres secondaires clés, on comptait l'incidence d'IFI confirmées ou probables au bout de 100 jours suivant la répartition aléatoire. La durée moyenne du traitement s'est révélée comparable dans les deux groupes (29 jours pour le posaconazole; 25 jours pour le fluconazole et l'itraconazole).

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et du protocole de l'étude pivot C/I98-316

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre de sujets répartis au hasard [traités])	Âge moyen (tranche)	Sexe
C/I98-316	double insu; témoin actif	<p><u>Posologie :</u> posaconazole à raison de 200 mg 3 f.p.j.^a et fluconazole à raison de 400 mg 1 f.p.j.</p> <p><u>Voie d'administration :</u> Orale</p> <p><u>Durée :</u> jusqu'à 16 semaines</p>	<p>n = 600 [579]</p> <p><u>posaconazole :</u> 301 [291]</p> <p><u>fluconazole :</u> 299 [288]</p>	<p><u>posaconazole :</u> 42,2 ans (13-72 ans)</p> <p><u>fluconazole :</u> 40,4 ans (13-70 ans)</p>	<p><u>posaconazole :</u> 203 hommes 98 femmes</p> <p><u>fluconazole :</u> 187 hommes 112 femmes</p>

^a f.p.j. = fois par jour

L'étude C/I98-316 est une étude à répartition aléatoire et à double insu qui a comparé la suspension orale de posaconazole (200 mg 3 f.p.j.) aux capsules de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.) dans le traitement préventif des IFI chez des receveurs d'une GCSH allogénique, présentant une réaction du greffon contre l'hôte. Le principal paramètre d'efficacité était l'incidence d'IFI confirmées ou probables au bout de 16 semaines suivant la répartition aléatoire, ce qui était déterminé par un groupe d'experts indépendants ne connaissant pas les modalités de l'étude. Parmi les paramètres secondaires clés, on comptait l'incidence d'IFI confirmées ou probables durant la période de traitement (intervalle entre la première et la dernière dose + 7 jours). La durée moyenne du traitement s'est révélée comparable dans les deux groupes de traitement (80 jours pour le posaconazole; 77 jours pour le fluconazole).

Résultats de l'étude

Prévention des IFI

Dans les deux études portant sur le traitement préventif, l'aspergillose était l'infection perthérapeutique la plus répandue. On a noté significativement moins d'infections à *Aspergillus* chez les patients qui ont reçu du posaconazole à titre prophylactique que chez les sujets témoins, qui recevaient du fluconazole ou de l'itraconazole. Les résultats des deux études sont présentés aux tableaux 13 et 14.

Tableau 13 – Résultats de l'étude clinique C/I98-316 portant sur la prévention des IFI

Étude C/I 98316	Posaconazole	Fluconazole	Valeur p
Proportion (%) de patients atteints d'une IFI confirmée ou probable			
Période de traitement			
Toutes IFI confondues	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
à <i>Aspergillus</i>	3 (1)	17 (6)	0,0013
à <i>Candida</i>	1 (< 1)	3 (1)	
Autre	3 (1)	2 (< 1)	
Période prédéterminée			
Toutes IFI confondues	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
à <i>Aspergillus</i>	7 (2)	21 (7)	0,0059
à <i>Candida</i>	4 (1)	4 (1)	
Autre	5 (2)	2 (< 1)	

Tableau 14 – Résultats de l'étude clinique P01899 portant sur la prévention des IFI

Étude P01899	Suspension orale de posaconazole	Fluconazole ou itraconazole	Fluconazole	Itraconazole	Valeur p
Proportion (%) de patients atteints d'une IFI confirmée ou probable					
Période de traitement					
Toutes IFI confondues	7/304 (2)	25/298 (8)	19/240 (8)	6/58 (10)	< 0,001
à <i>Aspergillus</i>	2 (1)	20 (7)	15 (6)	5 (9)	< 0,001
à <i>Candida</i>	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0	
Autre	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)	
Période prédéterminée					
Toutes IFI confondues	14/304 (5)	33/298 (11)	26/240 (11)	7/58 (12)	
à <i>Aspergillus</i>	4 (1)	26 (9)	20 (8)	6 (10)	
à <i>Candida</i>	8 (3)	4 (1)	4 (2)	0	
Autre	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)	

Lors de l'étude P01899, une baisse significative de la mortalité (toutes causes confondues) a été notée dans le groupe traité avec du posaconazole (posaconazole : 49/304 [16 %] contre fluconazole/itraconazole : 67/298 [22 %]; p = 0,048). D'après les estimations de Kaplan-Meier, la probabilité de survie jusqu'au 100^e jour suivant la répartition aléatoire était significativement plus élevée chez les patients traités avec du posaconazole; cet avantage sur le plan de la survie est ressorti lorsque l'analyse tenait compte de toutes les causes de mortalité (p = 0,0354) ainsi que des décès liés aux IFI (p = 0,0209).

Dans le cadre de l'étude C/I98-316, la mortalité globale a été similaire dans les 2 groupes (posaconazole : 25 %; fluconazole : 28 %); toutefois, la proportion de décès liés aux IFI était significativement moindre dans le groupe posaconazole (4/301) que dans le groupe fluconazole (12/299; p = 0,0413).

Étude P00041

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 15 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et du protocole de l'étude pivot P00041

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre de sujets répartis au hasard [traités])	Âge moyen (tranche)	Sexe
P00041	mode ouvert; non comparative	<p><u>Posologie :</u> 800 mg/jour (la suspension orale de posaconazole était administrée avec des aliments, ou avec un supplément nutritionnel)</p> <p><u>Voie d'administration :</u> Orale</p> <p><u>Durée :</u> maximum de 12 mois</p>	n = 330	43,6 ans (8-84 ans)	217 hommes 113 femmes

Les patients étaient recrutés pour recevoir le traitement avec le posaconazole si l'investigateur confirmait un diagnostic d'aspergillose invasive, d'après les critères de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer et le groupe d'étude sur les mycoses (Mycoses Study Group) [EORTC-MSG], et s'ils s'étaient montrés réfractaires à un traitement antifongique d'au moins 7 jours (état défini par une absence d'amélioration ou une évolution de la maladie durant cette période) ou s'ils ne toléraient pas le traitement standard (c'est-à-dire qu'ils présentaient une insuffisance rénale, une réaction sévère liée à la perfusion, un dysfonctionnement d'un autre organe, ou s'ils étaient jugés à risque de présenter des effets toxiques compte tenu d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement concomitant avec des médicaments néphrotoxiques). La majorité des patients avaient reçu de l'amphotéricine B (y compris les préparations liposomales, n total = 98) et/ou de l'itraconazole (n total = 51) avant le posaconazole pour le traitement d'une aspergillose invasive. Des 104 sujets traités au moyen du posaconazole qui avaient déjà fait l'objet d'un traitement antifongique, 5 étaient réfractaires au voriconazole, et 5 autres, à une échinocandine. Les patients recevaient 800 mg/jour de suspension orale de posaconazole en doses fractionnées. En majorité, les patients étaient gravement immunodéprimés par suite de troubles sous-jacents comme des hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules de moelle osseuse; la transplantation d'organes solides; des tumeurs solides et/ou le sida. La durée du traitement antifongique antérieur était similaire dans le groupe posaconazole et les groupes témoins. La durée médiane du traitement avec le posaconazole (contre tous les agents pathogènes) a été de 102,5 jours (intervalle : de 1 à 372 jours). Chez les patients atteints d'aspergillose invasive (population en intention de traiter modifiée), la durée médiane du traitement avec le posaconazole a été de 56 jours (intervalle : de 1 à 372 jours).

Résultats de l'étude

Aspergillose invasive

Au cours d'une étude portant sur 107 patients, l'efficacité du posaconazole par voie orale et l'avantage qu'il procure sur la survie ont été démontrés dans le traitement de l'aspergillose invasive chez des patients réfractaires à l'amphotéricine B – y compris aux préparations liposomales – (n = 98), à l'itraconazole (n = 51), au voriconazole (n = 5) ou aux échinocandines (n = 5), ou encore intolérants à ces médicaments. Un groupe d'experts indépendants a passé en revue les données de tous les patients, y compris celles relatives au diagnostic d'aspergillose invasive, de résistance et d'intolérance aux traitements antérieurs, ainsi que l'issue clinique; cette revue se faisait en parallèle avec une étude à l'insu chez un groupe de 86 témoins (regroupés après examen rétrospectif de leurs dossiers médicaux) recevant un traitement standard, et ce, généralement durant la même période et dans les mêmes centres que l'étude menée sur le posaconazole. La réussite du traitement était définie comme la résolution complète (réponse complète) ou comme une amélioration importante sur le plan clinique (réponse partielle) des signes, symptômes et données radiographiques témoignant de la présence d'une infection fongique. Une infection stable non évolutive correspondait à un échec du traitement. La plupart des cas d'aspergillose étaient considérés comme réfractaires tant dans le groupe traité avec le posaconazole (88 %) que dans le groupe témoin indépendant (79 %). Chez la majorité des sujets (74 % dans le groupe posaconazole et 78 % dans le groupe témoin), l'infection siégeait aux poumons; dans chaque groupe, 9 % des autres sujets présentaient une infection fongique disséminée (avec ou sans atteinte pulmonaire); tous les autres sujets étaient atteints d'infections extrapulmonaires. Le foyer extrapulmonaire d'infection était le SNC chez 4 sujets (4 %) du groupe posaconazole et chez 2 sujets (2 %) du groupe témoin.

Comme l'illustre le tableau 16, on a observé une réponse globale positive au terme du traitement chez 42 % des patients traités au moyen du posaconazole et chez 26 % des sujets du groupe indépendant (p = 0,006).

Cette étude n'était pas une étude prospective contrôlée avec répartition aléatoire des sujets et, par conséquent, les comparaisons avec le groupe témoin indépendant doivent être interprétées prudemment.

Tableau 16 – Efficacité globale du posaconazole au terme du traitement de l'aspergillose invasive comparée à celle du traitement reçu par le groupe témoin indépendant

	Groupe posaconazole	Groupe témoin indépendant
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
	Risque relatif indirect : 4,06 [†] (IC à 95 % : 1,50-11,04); p = 0,006	
Survie au jour 365	(38 %)	(22 %)
Réussite du traitement en fonction de l'espèce en cause		
Toutes les espèces du genre <i>Aspergillus</i> confirmées par examen mycologique*	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 %)

* Y compris des espèces moins répandues ou inconnues.

[†] Le risque relatif indirect représente le taux de réponse obtenu avec le posaconazole et comparé au groupe témoin; il est fondé sur un modèle de régression logistique qui permet un ajustement en fonction des principales variables pronostiques (âge, foyer d'infection, neutropénie initiale, durée du traitement antifongique antérieur, région où l'étude s'est déroulée, critères de participation [maladie réfractaire ou intolérance]), ainsi qu'en fonction de 5 autres variables à distribution non équilibrée dans les groupes (race, moment de l'inscription, hémopathie non maligne, néphropathie et hépatopathie).

Les taux de survie cumulatifs après 30 jours et au terme du traitement avec la suspension orale de posaconazole ont été de 74 % et de 38 %, respectivement, alors qu'ils ont été de 49 % et de 22 % dans le groupe témoin. Un test de Mantel-Haenzel a permis de mettre en évidence un avantage sur le plan de la survie avec le posaconazole en comparaison avec le traitement standard (p < 0,001).

Autres agents pathogènes pouvant causer des infections graves

La suspension orale de posaconazole s'est également révélée efficace contre les agents pathogènes ci-dessous lorsque les autres traitements ont échoué ou lorsque le patient avait présenté une intolérance au traitement antérieur.

- *Zygomycètes* (n = 11) : infections réfractaires à l'amphotéricine B ou patients ne tolérant pas ce médicament.
- *Fusarium* (n = 18) : infections réfractaires à l'amphotéricine B ou patients ne tolérant pas ce médicament.
- *Agents de la chromoblastomycose et du mycétome* (n = 11) : infections réfractaires à l'itraconazole ou patients ne tolérant pas ce médicament.
- *Coccidioïdomycose* (n = 16) : infections réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou patients ne tolérant pas ces médicaments.

Étude C/I97-331

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 17 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et du protocole de l'étude pivot C/I97-331

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre de sujets répartis au hasard [traités])	Âge moyen (tranche)	Sexe
C/I97-331	insu pour l'évaluateur; témoin actif	<p><u>Posologie (pour le posaconazole et le fluconazole) :</u> 100 mg 2 f.p.j.^a pendant 1 jour, puis 100 mg 1 f.p.j. pendant 13 jours (les deux médicaments étaient pris avec des aliments ou un supplément nutritionnel)</p> <p><u>Voie d'administration :</u> orale</p> <p><u>Durée :</u> 14 jours</p>	<p>n = 366 [350]</p> <p><u>posaconazole :</u> 182 [178]</p> <p><u>fluconazole :</u> 184 [172]</p>	<p><u>posaconazole :</u> 36,4 ans (20-61 ans)</p> <p><u>fluconazole :</u> 37,6 ans (19-78 ans)</p>	<p><u>posaconazole :</u> 131 hommes 47 femmes</p> <p><u>fluconazole :</u> 131 hommes 41 femmes</p>

^a f.p.j. = fois par jour

Une étude contrôlée, à l'insu des évaluateurs et à répartition aléatoire a été réalisée chez des porteurs du VIH présentant une COP sensible aux dérivés azolés. Le principal paramètre d'efficacité était le taux de réussite clinique (définie comme la guérison ou une amélioration) après 14 jours de traitement. Les patients ont reçu du posaconazole ou du fluconazole en suspension orale (la posologie était la même pour les 2 agents : 100 mg 2 f.p.j. pendant 1 jour, puis 100 mg 1 f.p.j. pendant 13 jours).

Résultats de l'étude

Traitement de la COP sensible aux dérivés azolés

Les taux de réponse clinique et mycologique obtenus dans l'étude mentionnée précédemment sont présentés au tableau 18. Les taux de réussite clinique du traitement ont été équivalents pour le posaconazole et le fluconazole au jour 14 ainsi que 4 semaines après la fin du traitement. Toutefois, la suspension orale de posaconazole s'est révélée nettement supérieure au fluconazole pour ce qui est de la réponse mycologique soutenue, déterminée 4 semaines après la fin du traitement.

Tableau 18 – Taux de réussite clinique et de réponse mycologique dans les cas de COP

Paramètre	posaconazole	fluconazole
Taux de réussite clinique à la fin du traitement (jour 14)	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Taux de réussite clinique 4 semaines après la fin du traitement	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)
Taux de réponse mycologique à la fin du traitement (jour 14)	68,0 % (115/169)	68,1 % (109/160)
Taux de réponse mycologique 4 semaines après la fin du traitement*	40,6 % (41/101)	26,4 % (24/91)

* Statistiquement significatif (p = 0,0376)

Le taux de réussite clinique correspondait au nombre de cas de réponse clinique (guérison ou amélioration) divisé par le nombre total de cas admissibles à l'analyse.

Le taux de réponse mycologique correspondait au nombre de cas de résorption mycologique (≤ 20 UFC/mL) divisé par le nombre total de cas admissibles à l'analyse.

Étude C/I97-330

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 19 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et du protocole de l'étude pivot C/I97-330

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre de sujets répartis au hasard [traités])	Âge moyen (tranche)	Sexe
C/I97-330	mode ouvert; non comparatif	<u>Posologie :</u> 400 mg 2 f.p.j. <u>Voie d'administration :</u> orale <u>Durée :</u> 4 semaines, avec l'option d'une prolongation (traitement d'entretien de 3 mois)	n = 199 [199]	38,8 ans (20-69 ans)	174 hommes 25 femmes

Le principal paramètre d'efficacité pour l'étude C/I97-330 était le taux de réussite clinique (guérison ou amélioration) après 4 semaines de traitement. Les porteurs du VIH ont reçu 400 mg de la suspension orale de posaconazole 2 f.p.j. et pouvaient bénéficier d'un traitement d'entretien de 3 mois.

Résultats de l'étude

Traitement de la COP réfractaire aux dérivés azolés

Lors de l'étude C/I97-330, on a obtenu un taux de réussite clinique de 75 % (132 patients sur 176) et un taux de réponse mycologique (≤ 20 UFC/mL) de 36,5 % (46 patients sur 126) après 4 semaines de traitement avec le posaconazole. Les taux de réussite clinique variaient entre 71 et 100 %, inclusivement, pour toutes les espèces de *Candida* résistantes aux dérivés azolés et décelées au début de l'étude, y compris *C. glabrata* et *C. krusei*.

14.3 Études comparatives

Une étude de bioéquivalence orale croisée à double insu et à dose unique de la suspension orale de ^{Pr}JAMP Posaconazole (posaconazole) à 40 mg/mL (JAMP Pharma Corporation, Canada) et de la suspension orale de posaconazole ^{Pr}Posanol[®] à 40 mg/mL (Merck Canada Inc.), après une dose orale unique de 400 mg (10 mL de 40 mg/mL) a été réalisée chez 24 sujets humains, adultes, asiatiques en bonne santé et non à jeun.

Les données comparatives de biodisponibilités des 24 sujets qui ont complété l'étude sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 – Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Posaconazole (400 mg (10 mL x 40 mg / mL)) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre ¹	Test ²	Référence ³	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
AUC _{0-72h} (ng.h/mL)	24382.53 25953.01 (34.34)	22592.31 24430.38 (36.10)	107.9	101.0 - 115.4
C _{max} (ng /mL)	628.51 667.69 (39.96)	579.11 629.88 (43.02)	108.5	101.9 - 115.6
T _{max} (h)	11.00 (5.00 - 24.00)	9.50 (5.00 - 24.00)		

¹ En raison de la longue demi-vie d'élimination du posaconazole, l'AUC_t et la T_{1/2} n'ont pu être estimées avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

² La suspension orale JAMP Posaconazole (posaconazole) à 40 mg/mL (JAMP Pharma Corporation, Canada)

³ La suspension orale ^{Pr}Posanol® (posaconazole) à 40 mg/mL (Merck Canada Inc.) a été achetée au Canada.

⁴ Exprimé sous forme de médiane uniquement (intervalle)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Évaluation électrocardiographique

Aucune étude de phase I contrôlée par placebo et avec répartition aléatoire, comportant un volet témoin pour l'allongement de l'intervalle QT, n'a été réalisée pour évaluer l'effet du posaconazole sur l'intervalle QT.

Plusieurs électrocardiographies ont été réalisées au même moment sur une période de 12 heures, au début de l'étude et à l'état d'équilibre, chez 173 volontaires masculins et féminins sains (âgés de 18 à 85 ans). Ils ont reçu 400 mg de la suspension orale de posaconazole 2 f.p.j. avec un repas riche en matières grasses. Après analyse des résultats regroupés, on a constaté que la variation moyenne de l'intervalle QT_c (selon la formule de Fridericia, QT_cF) était de -5 ms par suite de l'administration de la dose recommandée pour l'emploi clinique. On a également observé une diminution de l'intervalle QT_cF (-3 ms) chez un faible nombre de sujets (n = 16) qui ont reçu le placebo. La variation moyenne maximale de l'intervalle QT_cF par rapport à la valeur initiale (rajustée en fonction du placebo) était < 0 ms (-8 ms). On n'a noté ni intervalle QT_cF ≥ 500 ms ni allongement ≥ 60 ms du même intervalle, par rapport à la valeur initiale, chez les personnes traitées avec le posaconazole.

Pharmacocinétique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))

En général, les résultats pharmacocinétiques obtenus dans le cadre du programme d'études cliniques, tant chez les volontaires sains que chez les patients, étaient cohérents, en ce sens que le posaconazole était absorbé et éliminé lentement et avait un volume de distribution élevé.

L'exposition au posaconazole à la suite de l'administration de 400 mg 2 f.p.j. de la suspension orale était ~ 3 fois plus élevée chez les volontaires sains que chez les patients, sans qu'on constate une hausse de toxicité aux concentrations supérieures.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Suivant l'administration en doses fractionnées de 800 mg par jour de la suspension orale de posaconazole pour le traitement des IFI, la moyenne des concentrations plasmatiques minimales chez 12 patients âgés de 8 à 17 ans (776 ng/mL) était comparable à celle observée chez les 194 patients âgés de 18 à 64 ans (817 ng/mL). Il n'existe pas de données pharmacocinétiques concernant des enfants âgés de moins de 8 ans. De la même façon, lors des études portant sur le traitement préventif, la C_{moy} de posaconazole à l'état d'équilibre était comparable chez les 10 adolescents (de 13 à 17 ans) et chez les adultes (âgés d'au moins 18 ans).

Personnes âgées

On a constaté une hausse de la C_{max} (de 26 %) et de l'ASC (de 29 %) chez les personnes âgées (24 sujets de 65 ans ou plus) recevant la suspension orale de posaconazole, par rapport aux sujets plus jeunes (24 sujets de 18 à 45 ans). Toutefois, dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de diverses populations (étude P01899), l'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la suspension orale de posaconazole. De plus, lors des études sur l'efficacité, le profil d'innocuité de la suspension orale de posaconazole était similaire chez les jeunes et les personnes âgées. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie en fonction de l'âge.

Sexe

La pharmacocinétique du posaconazole est comparable chez l'homme et chez la femme. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie en fonction du sexe.

Origine ethnique

Il n'existe pas de données suffisantes parmi les différentes races avec les comprimés à libération retardée de posaconazole. Les résultats d'une étude portant sur l'administration de doses multiples à des volontaires sains (n = 56) n'ont mis en évidence qu'une légère diminution (16 %) de l'ASC et de la C_{max} de la suspension orale de posaconazole chez les Noirs, comparativement aux Blancs; en conséquence, il n'y a pas lieu de modifier la posologie en fonction de la race.

Obésité

La modélisation des paramètres pharmacocinétiques du posaconazole porte à croire que les patients dont le poids est supérieur à 120 kg pourraient présenter une exposition plasmatique moindre au posaconazole. Par conséquent, un suivi étroit de ces patients est recommandé afin de déceler l'apparition d'une infection fongique perthérapeutique.

Insuffisance hépatique

Chez un faible nombre d'insuffisants hépatiques (n = 12) ayant participé aux études (classe Child-Pugh A, B ou C), les C_{max} diminuaient généralement avec la gravité du dysfonctionnement hépatique (545, 414 et 347 ng/mL pour les formes légère, modérée et sévère, respectivement), même si les valeurs de la C_{max} (moyenne : 508 ng/mL) chez les sujets présentant une fonction hépatique normale correspondaient à celles observées lors des études portant sur des volontaires sains. De plus, une hausse de la demi-vie a été corrélée à une diminution de la fonction hépatique (26,6; 35,3 et 46,1 heures pour les formes légère, modérée et sévère, respectivement), puisque la demi-vie était plus longue dans tous les groupes que chez les sujets présentant une fonction hépatique normale (22,1 heures). Compte tenu des données pharmacocinétiques restreintes dont nous disposons chez les insuffisants hépatiques, il est impossible de recommander quelque ajustement posologique que ce soit.

Insuffisance rénale

À la suite de l'administration d'une dose unique, aucune incidence de l'insuffisance rénale légère ou modérée ($n = 18$, $DFG \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sur la pharmacocinétique du posaconazole n'a été notée; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ($n = 6$, $DFG < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), l'exposition au posaconazole était très variable (CV de 96 %), par comparaison à l'exposition au médicament dans les autres sous-groupes d'insuffisants rénaux (CV < 40 %). Toutefois, comme le posaconazole est très peu éliminé par voie rénale, l'insuffisance rénale sévère est peu susceptible d'influer sur la pharmacocinétique du posaconazole, et aucun ajustement posologique n'est recommandé. Le posaconazole n'est pas éliminé par l'hémodialyse. Vu la variabilité de l'exposition, il faut surveiller la survenue d'infections fongiques perthérapeutiques chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Pharmacologie animale

Traitement avec le posaconazole par voie orale – L'administration orale d'une seule dose de 30 mg/kg de posaconazole n'a eu aucune incidence sur les paramètres fonctionnels cardiovasculaires, gastro-intestinaux, comportementaux, neurologiques ou neuro-végétatifs chez le rat. Par ailleurs, l'administration IV d'une seule dose de 30 ou 60 mg/kg d'une préparation lipidique de posaconazole (bolus) n'a pas entraîné de modification de la fréquence respiratoire, du volume respiratoire ou du débit-volume, pas plus que de variations comportementales, neurologiques ou neuro-végétatives, par rapport à l'administration du véhicule seulement. Une dose unique de 3 ou de 10 mg/kg n'a pas eu d'incidence sur la fonction rénale.

On a évalué les effets *in vitro* du posaconazole sur la repolarisation ventriculaire en mesurant le potentiel d'action et le courant d'un canal hERG recombinant. Dans des fibres de Purkinje isolées du cœur d'un chien, l'exposition à des concentrations de 25 ng/mL (36 nM), 69 ng/mL (98 nM) et 365 ng/mL (521 nM) de posaconazole a produit une hausse légère (< 10 %) mais statistiquement significative de la durée du potentiel d'action, à des repolarisations de 60 % (DPA_{60}) et/ou de 90 % (DPA_{90}). Dans des cellules de souris L-929 ayant été l'objet d'une transfection stable de la sous-unité α humaine (gène hERG) à l'origine du courant potassique rapide (IKr), une concentration de 770 ng/mL (1,1 μM) de posaconazole a diminué le courant hERG de 7 %. Rendant compte de la fixation aux protéines, la concentration du médicament mesurée dans le cadre de l'étude du hERG s'est avérée 18 fois plus élevée que la C_{max} du posaconazole libre chez les volontaires sains. Les changements d'amplitude notés dans le canal hERG recombinant et les fibres de Purkinje isolées risqueraient fort peu de causer un allongement de l'intervalle QT *in vivo*.

Chez le rat, une dose de 90 mg/kg de posaconazole administrée par voie orale a été associée à une hausse minime de la tension artérielle systolique (de l'ordre de 13 à 23 mmHg) et de la tension moyenne (de 10 à 19 mmHg) après 4 semaines d'administration. Aucune variation de la fréquence cardiaque n'a été observée. Après quatre semaines, on a noté chez les rats qui avaient reçu du posaconazole une diminution du diamètre intraventriculaire systolique et une augmentation de la fraction de raccourcissement, ce qui pourrait dénoter une hausse de la contractilité cardiaque. Toutefois, ces phénomènes n'ont été accompagnés d'aucune hausse du volume d'éjection systolique. Aucun autre paramètre échocardiographique de la fonction cardiaque n'a été modifié par le posaconazole.

On a évalué les paramètres cardiovasculaires chez le singe dans le cadre de deux études de pharmacologie sur l'innocuité, au moyen de la préparation lipidique de posaconazole pour administration IV. On n'a observé aucun effet imputable au posaconazole sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les

intervalles électrocardiographiques (RR, PR, QRS, QT et QTc) ni sur la morphologie ou le rythme du tracé électrocardiographique après 7 jours d'administration de doses pouvant atteindre 40 mg/kg. La plus faible des valeurs de l'ASC (0-24 heures) moyenne a été observée au jour 1 et s'établissait à 141 mcg•h/mL, ce qui équivaut à 2,4 fois une exposition (ASC) de 59 mcg•h/mL chez l'humain. L'absence d'effet de l'administration intraveineuse de 40 mg/kg de posaconazole à des singes conscients sur les intervalles QT ou QTc témoigne de la faible probabilité que le posaconazole produise un allongement de ces intervalles.

15 MICROBIOLOGIE

Le posaconazole est un puissant inhibiteur du lanostérol 14 α -déméthylase, enzyme qui catalyse une étape importante de la synthèse de l'ergostérol. En conséquence, le posaconazole fait preuve d'une activité antifongique contre un large spectre de levures et de moisissures, y compris des espèces des genres *Candida* (notamment des isolats de *C. albicans* résistant au fluconazole, au voriconazole et à l'itraconazole, *C. krusei* et *C. glabrata* – qui sont intrinsèquement moins sensibles au fluconazole –, et *C. lusitanae*, qui est intrinsèquement moins sensible à l'amphotéricine B) et *Aspergillus* (notamment les isolats résistant au fluconazole, au voriconazole, à l'itraconazole et à l'amphotéricine B), ainsi que contre des organismes qui n'étaient pas auparavant considérés comme sensibles aux dérivés azolés, comme les zygomycètes (p. ex., espèces des genres *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* et *Rhizomucor*). *In vitro*, le posaconazole a fait preuve d'une activité fongicide contre les espèces d'*Aspergillus*, des champignons dimorphes (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii* et *Coccidioides immitis*) et certaines espèces de *Candida*. Dans des modèles d'infection chez des animaux, le posaconazole s'est révélé actif contre une vaste gamme d'infections fongiques causées par des moisissures ou des levures. Toutefois, on n'a dégagé aucune corrélation constante entre la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité de l'agent.

In vitro et contre les infections cliniques, le posaconazole s'est montré efficace contre les microorganismes suivants (voir [1 INDICATIONS](#)) : espèces du genre *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*, *A. ochraceus*), espèces du genre *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Pseudallescheria boydii* et espèces des genres *Exophiala*, *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* et *Rhizopus*.

Il existe des données d'études *in vitro* (présentées aux tableaux 15 et 16); cependant, ces résultats ne sont pas nécessairement corrélés à l'efficacité clinique. L'innocuité et l'efficacité du posaconazole dans le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies lors des études cliniques.

Les CMI₉₀ du posaconazole pour les souches de moisissures étudiées sont résumées au tableau 21.

Tableau 21 – CMI₉₀ pour les souches de moisissures étudiées

Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (mcg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (mcg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (mcg/mL)
<i>Absidia coerulea</i>	(2,0) ^b	<i>Curvularia</i> sp.	(0,031-0,125)	<i>Phialophora verrucosa</i>	(0,5-4,0)
<i>Absidia corymbifera</i>	2,0	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,125	<i>Pseudallescheria boydii</i>	2,0
<i>Absidia glauca</i>	(2,0)	<i>Exophiala dermatidis</i>	(0,125)	<i>Ramichloridium obovoideum</i>	(0,031-0,063)

<i>Absidia pseudocylindrospora</i>	(16,0)	<i>Exophiala jeanselmei</i>	0,5	<i>Rhizomucor miehei</i>	(0,016)
<i>Absidia repens</i>	(4,0)	<i>Exophiala moniliae</i>	(0,016)	<i>Rhizomucor pusillus</i>	(0,031-0,25)
<i>Absidia</i> sp.	(0,031-0,5)	<i>Exserohilum rostratum</i>	(0,063-0,25)	<i>Rhizomucor</i> sp.	(0,016)
<i>Alternaria alternata</i>	(0,016-4,0)	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	0,5	<i>Rhizopus arrhizus</i>	(0,5-32,0)
<i>Alternaria</i> sp.	0,25	<i>Fusarium dimerum</i>	(1,0-4,0)	<i>Rhizopus microsporus</i>	16,0
<i>Apophysomyces</i> sp.	(0,031-4,0)	<i>Fusarium moniliforme</i>	2,0	<i>Rhizopus microsporus v chinensis</i>	(16,0)
<i>Aspergillus candidus</i>	(0,031-0,063)	<i>Fusarium oxysporum</i>	16,0	<i>Rhizopus microsporus v oligosporus</i>	(16,0)
<i>Aspergillus flavus</i>	1,0	<i>Fusarium proliferatum</i>	(0,5-8,0)	<i>Rhizopus oryzae</i>	4,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,5	<i>Fusarium solani</i>	128,0	<i>Rhizopus schipperae</i>	(1,0-8,0)
<i>Aspergillus glaucus</i>	(0,063-16,0)	<i>Fusarium</i> sp.	16,0	<i>Rhizopus</i> sp.	4,0
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	<i>Geotrichum candidum</i>	(0,125)	<i>Rhizopus stolonifer</i>	(2,0-16,0)
<i>Aspergillus niger</i>	0,5	<i>Geotrichum</i> sp.	(0,25-32,0)	<i>Saksenaea vasiformis</i>	(0,016-2,0)
<i>Aspergillus ochraceus</i>	(0,063-0,125)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	0,5	<i>Scedosporium apiospermum</i>	2,0
<i>Aspergillus oryzae</i>	(0,25)	<i>Microsporum audouinii</i>	(0,25)	<i>Scedosporium prolificans</i>	32,0
<i>Aspergillus sydowii</i>	0,5	<i>Microsporum canis</i>	0,5	<i>Schizophyllum commune</i>	(0,125-0,25)
<i>Aspergillus terreus</i>	0,25	<i>Microsporum fulvum</i>	(0,5)	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	8,0
<i>Aspergillus ustus</i>	16,0	<i>Microsporum gypseum</i>	(0,008-0,5)	<i>Scytalidium dimidiatum</i>	(0,5)
<i>Aspergillus versicolor</i>	2,0	<i>Microsporum persicolor</i>	(0,25)	<i>Sporothrix schenckii</i>	2,0
<i>Bipolaris hawaiiensis</i>	(0,016)	<i>Mucor circinelloides</i>	16,0	<i>Trichoderma</i> sp.	(1,0)
<i>Bipolaris spicifera</i>	(0,016-0,125)	<i>Mucor hiemalis</i>	32,0	<i>Trichophyton krajenii</i>	(0,063)
<i>Bipolaris</i> sp.	(0,125-1,0)	<i>Mucor mucedo</i>	(2,0)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,125
<i>Bjerkandera adusta</i>	0,25	<i>Mucor racemosus</i>	(0,008-1,0)	<i>Trichophyton raubitschekii</i>	(0,25)
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,5	<i>Mucor ramosissimus</i>	(0,125-0,5)	<i>Trichophyton rubrum</i>	0,25
<i>Cladophialophora bantiana</i>	(0,031-0,5)	<i>Mucor rouxii</i>	(1,0-32,0)	<i>Trichophyton soudanense</i>	(0,5)
<i>Cladophialophora carionii</i>	0,5	<i>Mucor</i> sp.	16,0	<i>Trichophyton</i> sp.	0,063
<i>Coccidioides immitis</i>	0,5	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	2,0	<i>Trichophyton terrestre</i>	(0,125)
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	(0,5-16,0)	<i>Paecilomyces</i> sp.	0,5	<i>Trichophyton tonsurans</i>	0,125
<i>Cunninghamella blakesleeana</i>	(16,0)	<i>Paecilomyces variotii</i>	(0,016-0,063)	<i>Trichophyton verrucosum</i>	(0,5)
<i>Cunninghamella echinulata</i>	(4,0-16,0)	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	0,125	<i>Tritirachium</i> sp.	(1,0-16,0)
<i>Cunninghamella elegans</i>	(16,0)	<i>Penicillium marneffeii</i>	0,016	<i>Ulocladium</i> sp.	(0,25)

<i>Cunninghamella</i> sp.	2,0	<i>Penicillium</i> sp.	1,0	<i>Wangiella dermatitidis</i>	(0,063-0,125)
<i>Curvularia lunata</i>	(0,016-0,25)	<i>Phialophora</i> sp.	(0,125-32,0)		

^a Concentration minimale inhibitrice, qui inhibe la croissance de 90 % des souches étudiées

^b Pour les cas où le nombre de souches étudiées était < 10, l'intervalle de CMI est indiqué entre parenthèses.

Les CMI₉₀ du posaconazole pour les souches de levures étudiées sont résumées au tableau 22.

Tableau 22 – CMI₉₀ pour les souches de levures étudiées

Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (mcg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (mcg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (mcg/mL)
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	(0,016-1,0) ^b	<i>Candida pseudotropicalis</i>	(0,002-0,063)	<i>Malassezia pachydermatis</i>	(0,125)
<i>Candida albicans</i>	0,25	<i>Candida pulcherrima</i>	(0,063)	<i>Malassezia restricta</i>	(0,031)
<i>Candida beigelii</i>	(0,008-1,0)	<i>Candida rugosa</i>	0,25	<i>Malassezia slooffiae</i>	(0,031)
<i>Candida colluculosa</i>	(0,031-1,0)	<i>Candida sake</i>	(0,5-16,0)	<i>Malassezia sympodialis</i>	(0,031-0,063)
<i>Candida dubliniensis</i>	0,25	<i>Candida sphaerica</i>	(0,25)	<i>Pichia anomala</i>	1,0
<i>Candida famata</i>	0,5	<i>Candida stellatoidea</i>	(0,004-0,25)	<i>Pichia etchellsii</i>	(0,125)
<i>Candida glabrata</i>	2,0	<i>Candida tropicalis</i>	0,25	<i>Pichia ohmeri</i>	(0,016)
<i>Candida guilliermondii</i>	0,5	<i>Candida utilis</i>	(2,0)	<i>Rhodotorula glutinis</i>	(0,5)
<i>Candida holmii</i>	(0,25)	<i>Candida zeylanoides</i>	(0,008-0,25)	<i>Rhodotorula mucilaginoso</i>	(1,0-2,0)
<i>Candida inconspicua</i>	4,0	<i>Cryptococcus humicolus</i>	(0,125-0,25)	<i>Rhodotorula rubra</i>	(0,25-128,0)
<i>Candida intermedia</i>	(0,125)	<i>Cryptococcus laurentii</i>	(0,008-0,5)	<i>Rhodotorula</i> sp.	8,0
<i>Candida kefyr</i>	0,25	<i>Cryptococcus luteolus</i>	(0,063)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,0
<i>Candida krusei</i>	1,0	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,25	<i>Trichosporon asahii</i>	0,5
<i>Candida lambica</i>	(0,016-0,25)	<i>Cryptococcus</i> sp.	(0,25)	<i>Trichosporon beigelii</i>	1,0
<i>Candida lipolytica</i>	1,0	<i>Dekkera bruxellensis</i>	(0,25)	<i>Trichosporon capitatum</i>	(0,125)
<i>Candida lusitanae</i>	0,125	<i>Kluyveromyces marxianus</i>	(0,063-0,25)	<i>Trichosporon cutaneum</i>	(0,063-0,125)
<i>Candida maris</i>	(0,063-0,125)	<i>Malassezia dermatis</i>	(0,031-0,5)	<i>Trichosporon inkin</i>	(0,063-0,5)
<i>Candida melibiosica</i>	(0,125)	<i>Malassezia furfur</i>	0,063	<i>Trichosporon mucoïdes</i>	16,0
<i>Candida norvegensis</i>	(0,125)	<i>Malassezia globosa</i>	0,031	<i>Trichosporon</i> sp.	(0,5-1,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	0,125	<i>Malassezia obtusa</i>	(0,031)	<i>Yarrowia lipolytica</i>	(0,016-1,0)
<i>Candida pelliculosa</i>	2,0				

^a Concentration minimale inhibitrice, qui inhibe la croissance de 90 % des souches étudiées

^b Pour les cas où le nombre de souches étudiées était < 10, l'intervalle de CMI est indiqué entre parenthèses.

Avant le traitement, il convient de faire des prélèvements en vue de cultures fongiques et d'autres analyses de laboratoire pertinentes (d'histopathologie, entre autres) pour isoler et identifier les organismes en cause. On peut instaurer le traitement avant de connaître les résultats des cultures et des autres analyses de laboratoire. Toutefois, sur réception des résultats, il faudrait ajuster le traitement antifongique en conséquence.

Pharmacorésistance

Il a été impossible de générer en laboratoire des souches de *C. albicans* résistant au posaconazole; des mutants spontanés d'*Aspergillus fumigatus* moins sensibles au posaconazole sont apparus en laboratoire à une fréquence de 1×10^{-8} à 1×10^{-9} . Les isolats cliniques de *Candida albicans* et d'*Aspergillus fumigatus* présentant une sensibilité au posaconazole significativement diminuée sont rares. Dans les rares cas où la sensibilité était moindre, on n'a établi aucune corrélation claire entre ce phénomène et l'échec thérapeutique. Une réussite clinique a été obtenue chez des patients infectés par des organismes résistant aux autres dérivés azolés; ces observations sont corroborées par le fait que le posaconazole s'est révélé actif *in vitro* contre de nombreuses souches d'*Aspergillus* et de *Candida* s'étant montrées résistantes à d'autres dérivés azolés et/ou à l'amphotéricine B. Les concentrations critiques du posaconazole n'ont été établies pour aucun champignon.

Associations d'antifongiques

Lorsque des associations composées de posaconazole et d'amphotéricine B ou de caspofungine ont été étudiées *in vitro* et *in vivo*, on n'a observé que peu, voire pas, d'antagonisme entre les deux agents; on a parfois décrit un effet additif. On ignore la portée clinique de ces résultats.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La valeur maximale d'une dose orale non létale de posaconazole s'est révélée supérieure à 1 500 mg/kg chez la souris, à 4 000 mg/kg chez le rat et à 2 000 mg/kg chez le chien.

Toxicité à long terme

Des études portant sur la toxicité de l'administration répétée de posaconazole ont été effectuées chez des souris pendant une période pouvant atteindre trois mois, chez des rats pendant une période pouvant atteindre six mois, et chez des chiens et des singes pendant une période pouvant atteindre un an.

Le posaconazole a plusieurs effets toxiques que l'on retrouve chez d'autres antifongiques de la classe des dérivés azolés : hyperplasie des glandes surrénales (chez la souris, le rat et le chien), phospholipidose des poumons et du tissu lymphoïde (chez toutes les espèces), coagulation intravasculaire diffuse (chez le chien seulement), perte de densité osseuse/fractures (chez le rat seulement), adénomes hépatocellulaires (chez la souris seulement), indices de l'interruption de la stéroïdogenèse et foetotoxicité (chez le rat et le lapin). Parmi les autres résultats non obtenus avec les autres antifongiques offerts sur le marché, on compte la phospholipidose neuronale chez le chien et une calciurie plus élevée chez le chien et le rat.

Lors d'une étude d'une durée de 12 mois comportant l'administration à des chiens de doses de posaconazole pouvant atteindre 30 mg/kg, la phospholipidose neuronale est apparue après environ trois mois d'administration; elle ne s'est pas aggravée au fil du temps, mais était toujours présente au bout de trois mois. On n'a observé aucune modification d'ordre neurologique ou dégénératif dans les

neurones visés, pas plus que d'altérations fonctionnelles chez le chien. Chez des singes auxquels on a administré des doses quotidiennes de 180 mg/kg de posaconazole pendant 12 mois, aucune neurotoxicité ni aucun signe relevé par l'étude neuropathologique n'ont été imputés au posaconazole.

Tolérance locale

Les études visant à évaluer la tolérance locale du posaconazole n'ont mis en évidence qu'un faible risque de dermatotoxicité aiguë et aucun pouvoir d'irritation ou de sensibilisation.

Études d'immunotoxicité

Une série d'études d'immunotoxicité réalisées chez la souris a permis de mettre au jour de minimes variations de la fonction immunitaire (diminution de la réponse des cellules productrices d'anticorps et augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles [NK]) ainsi que des populations de lymphocytes, de cellules NK et de monocytes dans le sang et/ou la rate des animaux ayant reçu 30 et 90 mg/kg, après 1 mois et 3 mois d'administration. La dose sans effet a été établie à 10 mg/kg pour ces changements. Lors de ces études, les variations des paramètres immunologiques se sont révélées minimes et réversibles; on peut en conclure que l'administration de posaconazole n'a eu aucun effet permanent sur la fonction immunitaire.

Cancérogénicité : aucun néoplasme imputable au médicament n'a été observé chez les rats ou les souris traités avec le posaconazole pendant deux ans à des doses inférieures à la dose maximale tolérée.

Au cours d'une étude de carcinogénicité de 2 ans, des rats ont reçu du posaconazole par voie orale en doses pouvant atteindre 20 mg/kg (femelles) ou 30 mg/kg (mâles). Ces doses correspondent à 3,9 ou à 3,5 fois l'exposition obtenue au moyen d'une posologie de 400 mg 2 f.p.j., respectivement, d'après l'ASC à l'état d'équilibre chez des volontaires sains ayant ingéré un repas riche en matières grasses (posologie de 400 mg 2 f.p.j.). Les souris, elles, ont reçu des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour, soit 4,8 fois l'exposition obtenue au moyen d'une posologie de 400 mg 2 f.p.j.

Mutagénicité : le posaconazole a fait l'objet de divers tests : mutagénicité bactérienne, mutation dans des lymphocytes humains de sang périphérique, des ovaires de hamster chinois et le micronoyau de moelle osseuse de la souris. Aucun pouvoir génotoxique n'a été mis en évidence.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : chez le rat mâle, on n'a noté aucun effet de doses élevées de posaconazole (pouvant atteindre 180 mg/kg) sur la fertilité. On n'en a pas non plus observé chez la femelle, à une dose pouvant atteindre 45 mg/kg.

Au cours d'une étude du développement embryofœtal chez le rat, on n'a observé aucun effet imputable au posaconazole pour ce qui est du taux de gravidité ainsi que du nombre de corps jaunes produits, d'implantations et de résorptions du fœtus. La dose de 27 mg/kg a été associée à des variations et à des malformations du squelette. Chez le rat, la dose dépourvue d'effet pour la mère et le fœtus s'est établie à 9 mg/kg.

Au cours d'une étude du développement embryofœtal chez le lapin comportant l'administration de doses de 20, 40 et 80 mg/kg, on n'a observé aucun effet imputable au posaconazole pour ce qui est du taux de gravidité ainsi que du nombre de corps jaunes produits et d'implantations. Les doses de 40 et de 80 mg/kg ont été associées à une augmentation de la fréquence de résorptions et de variations du squelette. Lors d'une étude du développement périnatal et postnatal comportant l'administration de doses de 6, 18 ou 36 mg/kg à des rats, on n'a observé aucun effet imputable au posaconazole sur les divers indices de développement physique et fonctionnel, ni sur les réponses comportementales, chez les ratons F1.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Pr^rPOSANOL[®], ((posaconazole), Solution for Injection 300 mg/vial (18 mg/mL), Delayed-Release Tablets 100 mg, Oral Suspension 40 mg/mL), Submission Control 254862, Product Monograph, Merck Canada Inc., (JAN 04, 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr JAMP Posaconazole

Suspension orale de posaconazole

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **JAMP Posaconazole** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **JAMP Posaconazole**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Interactions médicamenteuses** : la prise de JAMP Posaconazole avec d'autres médicaments peut provoquer de graves effets secondaires.

Ne prenez **PAS** JAMP Posaconazole si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- alcaloïdes de l'ergot, utilisés pour traiter les migraines;
- cisapride, utilisé pour traiter les troubles d'estomac;
- pimozide, utilisé pour traiter les problèmes de santé mentale;
- quinidine, utilisée pour traiter une irrégularité des battements du cœur;
- terfénadine et astémizole, utilisés pour traiter les allergies;
- certaines statines utilisées pour abaisser le taux de cholestérol, telles que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine;
- sirolimus, utilisé chez les greffés.

Évitez de prendre JAMP Posaconazole avec l'un des médicaments suivants :

- cimétidine, utilisée pour traiter les troubles d'estomac;
- rifabutine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose;
- phénytoïne, utilisée pour prévenir les crises d'épilepsie.

Si vous prenez JAMP Posaconazole avec l'un des médicaments suivants, votre professionnel de la santé devra peut-être réduire votre dose et vous surveiller étroitement :

- cyclosporine ou tacrolimus, utilisés chez les greffés;
- alcaloïdes de la pervenche, comme la vincristine, utilisés pour traiter le cancer;
- vénétoclax, utilisé pour traiter le cancer;
- midazolam, utilisé comme sédatif pour favoriser le sommeil;
- inhibiteurs calciques, utilisés pour abaisser la tension artérielle.

- **Troubles du cœur** : JAMP Posaconazole peut provoquer des troubles cardiaques graves, notamment des troubles du rythme cardiaque. Informez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement avec JAMP Posaconazole :

- battements de cœur très lents, très rapides ou irréguliers;
- essoufflement;
- étourdissements;
- évanouissements.

- **Troubles du foie (y compris l'insuffisance hépatique) :** JAMP Posaconazole peut provoquer des troubles hépatiques graves, notamment une insuffisance hépatique. Votre professionnel de la santé procédera à des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie avant de commencer un traitement et pendant votre traitement avec JAMP Posaconazole. Informez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement avec JAMP Posaconazole :
 - urine foncée;
 - selles pâles;
 - jaunissement de la peau et du blanc des yeux;
 - douleur abdominale;
 - nausées et vomissements.

Pour quoi JAMP Posaconazole est-il utilisé?

- La suspension orale JAMP Posaconazole est utilisée :
 - pour prévenir les infections fongiques causées par les champignons *Aspergillus* et *Candida* chez les patients dont le système immunitaire pourrait être affaibli par d'autres médicaments ou des maladies.
 - pour traiter les infections fongiques à *Aspergillus* chez les patients dont l'état ne s'est pas amélioré malgré un traitement au moyen d'antifongiques comme l'amphotéricine B ou l'itraconazole ou chez les patients qui ne tolèrent pas ces médicaments.
- JAMP Posaconazole peut également être utilisé pour traiter des infections fongiques à *Candida* dans la bouche ou dans la gorge connues sous le nom de « muguet ».
- JAMP Posaconazole est indiqué chez les patients âgés de 13 ans ou plus.

Comment JAMP Posaconazole agit-il?

JAMP Posaconazole appartient à un groupe de médicaments appelés antifongiques triazolés.

JAMP Posaconazole agit en détruisant certains types de champignons qui peuvent causer des infections chez l'humain ou en empêchant leur croissance.

Quels sont les ingrédients dans JAMP Posaconazole?

Ingrédient médicamenteux : posaconazole

Ingrédients non médicamenteux :

Acide citrique monohydraté, arôme artificiel de cerise, benzoate de sodium, citrate de sodium monohydraté, dioxyde de titane, eau purifiée, glucose liquide, glycérine, gomme de xanthane, polysorbate 80 et siméthicone.

JAMP Posaconazole est disponible sous la forme posologique suivante :

Suspension orale JAMP Posaconazole : 40 mg / mL

Ne prenez pas JAMP Posaconazole si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au posaconazole ou à l'un des autres ingrédients de JAMP Posaconazole (voir la section « Quels sont les ingrédients dans JAMP Posaconazole? »)
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - alcaloïdes de l'ergot, utilisés pour traiter les migraines;
 - cisapride, utilisé pour traiter les troubles d'estomac;

- pimozide, utilisé pour traiter les problèmes de santé mentale;
- quinidine, utilisée pour traiter une irrégularité des battements du cœur;
- terfénaire et astémizole, utilisés pour traiter les allergies;
- certaines statines utilisées pour abaisser le taux de cholestérol, telles que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine;
- sirolimus, utilisé chez les greffés.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre JAMP Posaconazole, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà fait une réaction allergique à d'autres antifongiques comme le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou le voriconazole.
- si vous prenez certains médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, comme la cyclosporine et le tacrolimus. Des effets secondaires graves qui ont été fatals se sont produits chez des patients prenant de la cyclosporine en association avec le posaconazole. Il se pourrait que votre professionnel de la santé modifie la dose de ces immunosuppresseurs ou qu'il en vérifie la concentration dans votre sang si vous les prenez avec JAMP Posaconazole.
- si vous prenez certains médicaments utilisés pour traiter le cancer, tels que le vénétoclax et la vincristine. Des cas de toxicité se sont produits chez des patients prenant de la vincristine en association avec le posaconazole. Cela a provoqué des effets secondaires graves, dont les suivants :
 - lésions des tissus nerveux;
 - crises d'épilepsie;
 - engourdissement, douleur et faiblesse aux mains et aux pieds causés par des lésions nerveuses;
 - crampes musculaires, nausées, vomissements et confusion en raison d'une rétention d'eau;
 - blocage de l'intestin (douleur abdominale).
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie.
- si vous souffrez de troubles rénaux.
- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque, des battements de cœur irréguliers, des battements de cœur lents ou une maladie génétique appelée « allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ».
- si vous avez des problèmes avec vos électrolytes (faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang).
- si vous présentez des vomissements ou une diarrhée excessifs.
- si vous allaitez. N'allaitiez pas pendant votre traitement avec JAMP Posaconazole, à moins que vous ayez discuté des risques et des avantages avec votre professionnel de la santé.
- si vous êtes enceinte ou comptez le devenir. Ne prenez pas JAMP Posaconazole pendant votre grossesse, à moins que vous ayez discuté des risques et des avantages avec votre professionnel de la santé. Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace si vous êtes une femme en âge de devenir enceinte et que vous prenez JAMP Posaconazole. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant le traitement avec JAMP Posaconazole.
- si vous avez une intolérance au galactose ou souffrez de malabsorption du glucose-galactose. La suspension orale JAMP Posaconazole contient du glucose.

Autres mises en garde à connaître :

Analyses de sang : JAMP Posaconazole peut provoquer des résultats d'analyses sanguines anormaux. Il se peut que votre professionnel de la santé demande que vous subissiez des analyses de sang durant le traitement avec JAMP Posaconazole.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine si vous avez de la somnolence ou une vision brouillée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs. Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants avec JAMP Posaconazole :

- cisapride, utilisé pour traiter les troubles d'estomac;
- pimozone, utilisé pour traiter les problèmes de santé mentale;
- quinidine, utilisée pour traiter une irrégularité des battements du cœur;
- alcaloïdes de l'ergot, utilisés pour traiter les migraines;
- terfénaire et astémizole, utilisés pour traiter les allergies;
- certaines statines, utilisées pour abaisser le taux de cholestérol, telles que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine;
- sirolimus, utilisé chez les greffés.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec JAMP Posaconazole :

- rifabutine ou rifampine, antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose;
- phénytoïne, utilisée pour prévenir les crises d'épilepsie;
- cimétidine et métoclopramide, utilisés pour traiter les troubles d'estomac (uniquement si vous êtes traité avec la suspension orale de posaconazole)
- inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'ésoméprazole (uniquement si vous êtes traité avec la suspension orale de posaconazole)
- éfavirenz, fosamprénavir, atazanavir et atazanavir/ritonavir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH;
- alcaloïdes de la pervenche, y compris la vincristine, utilisés pour traiter le cancer;
- vénétoclax, utilisé pour traiter le cancer;
- cyclosporine et tacrolimus, utilisés chez les greffés;
- midazolam, utilisé comme sédatif pour favoriser le sommeil;
- statines, utilisées pour abaisser le taux de cholestérol;
- inhibiteurs calciques, utilisés pour abaisser la tension artérielle;
- digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Comment prendre JAMP Posaconazole :

- Vous devez prendre JAMP Posaconazole strictement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Celui-ci déterminera la durée de votre traitement avec JAMP Posaconazole et votre dose en fonction de votre état et de votre réponse au traitement.
- Ne mettez pas fin à votre traitement prématurément, car il se pourrait que votre infection ne soit pas entièrement guérie. Il se pourrait que votre système immunitaire soit encore affaibli et que le médicament soit encore nécessaire pour prévenir l'infection, même si vous vous sentez bien.
- Ne pas passer de la suspension orale JAMP Posaconazole aux comprimés de posaconazole à libération retardée et à la solution injectable de posaconazole sans en parler à votre

professionnel de la santé. La posologie est différente pour chaque formulation.

- Agitez bien la suspension orale JAMP Posaconazole avant chaque utilisation.
- Prenez la suspension orale JAMP Posaconazole avec des aliments ou avec un supplément nutritionnel si vous ne pouvez pas prendre un repas complet.

Dose habituelle :

Indication	Dose
Prévention des infections fongiques	Prendre 200 mg (1 cuillerée de 5 mL) 3 fois par jour avec des aliments ou un supplément nutritionnel.
Traitement d'infections fongiques ne répondant pas à d'autres médicaments	Prendre 400 mg (2 cuillerées de 5 mL) 2 fois par jour avec des aliments ou un supplément nutritionnel. Si vous ne pouvez prendre ni aliments ni supplément nutritionnel, votre professionnel de la santé vous indiquera de prendre 200 mg (1 cuillerée de 5 mL) 4 fois par jour.
Traitement initial du muguet	Prendre 100 mg (2,5 mL) 2 fois par jour le premier jour. Les jours suivants, prendre 100 mg (2,5 mL) 1 fois par jour. Toujours prendre la suspension avec des aliments ou un supplément nutritionnel.

Surdosage :

Apportez votre bouteille de JAMP Posaconazole.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de JAMP Posaconazole, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de JAMP Posaconazole, prenez-la le plus tôt possible après avoir constaté votre oubli. Toutefois, si l'heure de la dose suivante approche, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre horaire normal. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à JAMP Posaconazole?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez JAMP Posaconazole. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- diarrhée;
- flatulences;
- nausées, vomissements;
- maux d'estomac;
- perte d'appétit;
- goût anormal dans la bouche;
- sécheresse de la bouche;
- enflure dans la bouche;
- maux de tête;
- étourdissements;

- engourdissement ou fourmillement;
- somnolence, fatigue;
- faiblesse;
- éruption cutanée;
- toux, essoufflement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : essoufflement, fatigue intense, pâleur de la peau, battements de cœur rapides, perte d'énergie ou faiblesse.		✓	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : infections (fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères buccaux), faiblesse, fatigue, douleurs et symptômes pseudogrippaux.		✓	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : formation d'ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse, saignements de nez et petits points rouges sur la peau.		✓	
Déséquilibre électrolytique (faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang) : faiblesse, fatigue et crampes musculaires.		✓	
Œdème : enflure des mains ou des pieds.	✓		
TRÈS PEU COURANT			
Troubles du cœur : battements très lents, très rapides ou irréguliers, essoufflement, étourdissements et évanouissements.			✓
RARE			
Réactions allergiques : formation de cloques, desquamation (exfoliation) de la peau, éruption cutanée, enflure des lèvres, de la bouche et de la gorge et difficulté à respirer.			✓
Troubles du foie (y compris l'insuffisance hépatique) : urine foncée, selles pâles, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, douleur abdominale, nausées et vomissements.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage : garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Conserver à la température ambiante entre 15-30 °C. Ne pas congeler. Utiliser dans les 4 semaines qui suivent l'ouverture de la bouteille.

Pour en savoir davantage au sujet de JAMP Posaconazole :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.jamppharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été préparé par :

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 30 août 2022