

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

PrMINT-POSACONAZOLE

Comprimés à libération retardée de posaconazole

Comprimés à libération retardée, 100 mg, orale

Agent antifongique

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Dr.
Mississauga, ON Canada L5T 2M3

Date d'approbation initiale :
16 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 255587

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'approbation	
-----------------------------------	--

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	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1 Interactions médicamenteuses graves	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.3 Interactions médicament-comportement	21
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	29

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	29
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
10.1 Mode d'action	30
10.2 Pharmacodynamie	30
10.3 Pharmacocinétique	31
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	35
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	35
14 ESSAIS CLINIQUES	36
14.3 Études de biodisponibilité comparative	40
15 MICROBIOLOGIE	41
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE (posaconazole) sont indiqués 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](#).

Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE sont indiqués chez les patients âgés de 13 ans ou plus.

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.

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 MINT-POSACONAZOLE et d'autres antifongiques azolés. La prudence s'impose donc au moment de prescrire MINT-POSACONAZOLE à des personnes hypersensibles à d'autres dérivés azolés.
- Administration concomitante de MINT-POSACONAZOLE et d'alcaloïdes de l'ergot. MINT-POSACONAZOLE pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents, ce qui pourrait provoquer de l'ergotisme (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Administration concomitante de MINT-POSACONAZOLE et de certains médicaments métabolisés par le cytochrome CYP3A4 : terfénaire, astémizole, cisapride, pimozone 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 MINT-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 MINT-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](#))**

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Remarque : MINT-POSACONAZOLE n'est disponible qu'en comprimé à libération retardée à 100 mg.

4.1 Considérations posologiques

- Le médecin prescripteur doit suivre les directives posologiques propres à chaque formulation.
- Le comprimé et la suspension orale ne peuvent être utilisés de façon interchangeable, car les deux formulations diffèrent sur le plan posologique.
- Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE peuvent être pris avec ou sans aliments.
- 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 MINT-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 du comprimé à libération retardée MINT-POSACONAZOLE

Indication	Posologie et durée du traitement
Prévention des infections fongiques invasives (IFI)	<p>Dose d'attaque de 300 mg (3 comprimés de 100 mg) 2 f.p.j. le premier jour, puis 300 mg (3 comprimés de 100 mg) 1 f.p.j. par la suite. Chaque dose peut être prise avec ou sans aliments.</p> <p>La durée du traitement doit être établie en fonction de la disparition de la neutropénie ou de l'immunosuppression.</p> <p>Chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD), la prophylaxie avec le 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 mm³.</p>
Traitement des IFI réfractaires/ patients intolérants atteints d'une IFI	<p>Dose d'attaque de 300 mg (3 comprimés de 100 mg) 2 f.p.j. le premier jour, puis 300 mg (3 comprimés de 100 mg) 1 f.p.j. par la suite.</p> <p>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.</p>

Modification posologique

Usage en cas d'altération de la fonction rénale

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la suspension orale 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 de posaconazole 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

Comprimé MINT-POSACONAZOLE

Les comprimés MINT-POSACONAZOLE et la suspension orale de posaconazole ne sont PAS interchangeables, car les deux formulations diffèrent sur le plan posologique. Il convient de respecter les recommandations posologiques propres à chaque préparation.

Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE ne sont indiqués que pour une administration par voie orale.

Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE sont spécialement conçus pour une libération dans l'intestin grêle.

Ils doivent être avalés entiers et ne doivent pas être coupés, écrasés ni croqués.

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 avec les comprimés à libération retardée de posaconazole.

Au cours des études cliniques, les patients qui ont reçu des doses de 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 [Cl_{cr}] < 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 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	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés à libération retardée à 100 mg de posaconazole	Silice colloïdale, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, succinate d'acétate hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, Opadry [†] II Jaune [contenant les ingrédients suivants : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, Macrogol/PEG (polyéthylèneglycol), dioxyde de titane, talc, et oxyde de fer jaune].

Comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE

Le comprimé à libération retardée MINT-POSACONAZOLE et un comprimé pelliculé jaune de forme oblongue portant la gravure « 100 » sur une face. Chaque comprimé renferme 100 mg de posaconazole.

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité avec dispositif de fermeture en polypropylène (PP) à l'épreuve des enfants muni d'un opercule thermoscellé par induction. Chaque flacon contient 60 comprimés.

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité avec bouchon dévissable muni d'un opercule thermoscellé par induction. Chaque flacon contient 1000 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Préparations orales : Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE et la suspension orale de posaconazole ne sont pas interchangeables (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les concentrations plasmatiques du posaconazole à la suite de l'administration de comprimés de posaconazole sont généralement plus élevées que celles obtenues avec la suspension orale de posaconazole. Les concentrations plasmatiques du posaconazole à la suite de l'administration de comprimés MINT-POSACONAZOLE peuvent augmenter au fil du temps chez certains patients. On dispose de peu de données sur l'innocuité associée à une exposition plus élevée aux comprimés de posaconazole (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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 MINT-POSACONAZOLE à des personnes hypersensibles à d'autres dérivés azolés.

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

Cancérogénèse 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 le 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 MINT-POSACONAZOLE et, s'il y a lieu, corrigés.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre MINT-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., procainamide, 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 du posaconazole. Ce patient grièvement malade présentait de multiples facteurs de risque confusionnels (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques \[\$< 2\%\$ \]](#)).

Dépendance/tolérance

MINT-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 MINT-POSACONAZOLE, puis durant celui-ci. Les patients qui présentent une fonction hépatique anormale durant le traitement avec MINT-POSACONAZOLE 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 MINT-POSACONAZOLE doit être envisagé.

Insuffisance hépatique : MINT-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 MINT-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. MINT-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. MINT-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.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de MINT-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

Comprimés à libération retardée de posaconazole

L'innocuité des comprimés à libération retardée de posaconazole a été évaluée chez 230 patients inscrits à l'étude clinique pivot. Il s'agissait d'une étude non comparative sur les caractéristiques pharmacocinétiques et l'innocuité des comprimés à libération retardée de posaconazole administrés comme traitement antifongique prophylactique. Les patients inscrits étaient immunodéprimés et présentaient des affections sous-jacentes telles que l'hémopathie maligne, la neutropénie consécutive à une chimiothérapie, une RGCH ou une affection consécutive à une GCSH. La durée médiane du traitement avec posaconazole a été de 28 jours. Vingt patients ont reçu une dose quotidienne de 200 mg et 210 patients ont reçu une dose quotidienne de 300 mg (après une administration de deux doses au jour 1, dans chaque cohorte).

La suspension orale de posaconazole a généralement entraîné des concentrations plasmatiques minimales (C_{\min}) de posaconazole à l'état d'équilibre inférieures à celles des comprimés, la valeur maximale enregistrée de la C_{\min} plasmatique moyenne ayant été de 3 650 ng/mL. Les patients ayant reçu une GCSH qui ont pris le comprimé de 300 mg ont atteint une C_{\min} plasmatique moyenne plus élevée de posaconazole, 8 % de ces patients (6 patients) ayant atteint une C_{\min} moyenne $\geq 3 750$ ng/mL; une concentration plasmatique de posaconazole de 9 140 ng/mL a été mesurée chez un patient. Cela n'a pas semblé accroître les problèmes liés à l'innocuité, mais la base de données de l'étude clinique se limite à 210 patients (en ce qui concerne le comprimé de 300 mg administré une fois par jour). Les effets indésirables imputables au traitement le plus fréquemment signalés chez les patients ayant reçu le comprimé à libération retardée de posaconazole à une dose quotidienne de 300 mg ont été la diarrhée et les nausées.

L'effet indésirable ayant le plus souvent nécessité l'arrêt du traitement avec le comprimé à libération retardée de posaconazole à une dose quotidienne de 300 mg a été la nausée.

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 du comprimé à libération retardée de posaconazole dans les essais cliniques

Étude P05615

L'étude P05615 était une étude multicentrique non comparative visant à évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérance du comprimé à libération retardée posaconazole. L'étude P05615 a été menée chez une population de patients semblable à celle qui avait été antérieurement étudiée dans le programme clinique pivot sur la suspension orale de posaconazole.

Tableau 3 – Effets indésirables imputables au médicament (fréquence ≥ 1 %) signalés chez les sujets ayant reçu le comprimé à libération retardée de posaconazole à une dose quotidienne de 300 mg lors de l'étude P05615

Effets indésirables	Comprimé à libération retardée de posaconazole (300 mg) n = 210 (%)
Cardiovasculaire	
Bradycardie sinusale	2 (1)
Gastro-intestinal	
Malaise abdominal	2 (1)
Distension abdominale	3 (1)
Douleur abdominale	9 (4)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (2)
Constipation	3 (1)
Diarrhée	16 (8)
Sécheresse buccale	2 (1)
Dyspepsie	5 (2)
Flatulences	4 (2)
Gastrite	2 (1)
Nausées	23 (11)
Vomissements	9 (4)
Organisme en général et site d'administration	
Interaction médicamenteuse	2 (1)
Pyrexie	2 (1)
Métabolisme et nutrition	
Diminution de l'appétit	2 (1)
Hypocalcémie	3 (1)
Hypokaliémie	6 (3)
Hypomagnésémie	3 (1)
Hypophosphatémie	5 (2)
Musculosquelettique et tissus conjonctifs	

Effets indésirables	Comprimé à libération retardée de posaconazole (300 mg) n = 210 (%)
Douleur aux extrémités	2 (1)
Systeme nerveux	
Céphalée	2 (1)
Peau et tissus sous-cutanés	
Prurit	2 (1)
Éruption cutanée	5 (2)
Éruption maculaire	2 (1)
Éruption maculopapuleuse	2 (1)
Éruption prurigineuse	2 (1)
Évaluations en laboratoire	
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	9 (4)
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	8 (4)
Élévation du taux de phosphatase alcaline	3 (1)
Élévation du taux de bilirubine	3 (1)
Élévation du taux de créatinine sanguine	3 (1)
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	2 (1)
Élévation des taux d'enzymes hépatiques	2 (1)
Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique	5 (2)

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

Étude P01899 et Étude C/I98-316

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. 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). Dans le cadre de cette étude, 304 patients ont été répartis au hasard dans le groupe 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 réaction du greffon contre l'hôte. 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 posaconazole et 299 dans le groupe fluconazole.

Tableau 4 - 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/198-316 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

Effets indésirables	Posaconazole n=605 (%)	Fluconazole n=539 (%)	Itraconazole n=58 (%)
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 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 la suspension orale de posaconazole à raison de 800 mg par jour en doses fractionnées. En tout, 330 patients ont reçu du posaconazole dans le cadre de cette étude. La durée médiane du traitement avec 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.

Table 5 - Effets indésirables imputables au médicament (fréquence ≥ 2 %) signalés chez les sujets ayant reçu la suspension orale POSANOL® (divisés en sous-groupes : greffe de moelle osseuse [GMO], absence de GMO) selon les appareils et systèmes, dans le cadre des études sur les IFI réfractaires (P01893 et P00041)

Effets indésirables	Études sur les IFI réfract. (P01893 et P00041)	
	Posaconazole	
	GMO n = 124 (%)	Absence de GMO n = 304 (%)
Sang et système lymphatique		
Neutropénie	0	0
Anémie	0	4 (1)
Thrombocytopénie	0	2 (1)
Cardiovasculaire		
Allongement des intervalles QT/QTc	0	6 (2)
Gastro-intestinal		
Nausées	10 (8)	25 (8)
Diarrhée	3 (2)	12 (4)
Vomissements	7 (6)	18 (6)
Douleur abdominale	3 (2)	15 (5)
Sécheresse buccale	0	6 (2)
Flatulences	0	3 (1)
Organisme en général et site d'administration		
Fatigue	4 (3)	3 (1)
Asthénie	1 (1)	3 (1)
Fièvre	1 (1)	2 (1)
Hépatobiliaire		
Élévation du taux d'ALAT	2 (2)	9 (3)

Effets indésirables	Études sur les IFI réfract. (P01893 et P00041)	
	Posaconazole	
	GMO n = 124 (%)	Absence de GMO n = 304 (%)
Élévation du taux d'ASAT	1 (1)	8 (3)
Élévation des taux d'enzymes hépatiques	2 (2)	5 (2)
Altération de la fonction	1 (1)	2 (1)
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	2 (2)	6 (2)
Musculosquelettique		
Myalgie	0	1 (< 1)
Système nerveux		
Céphalée	3 (2)	17 (6)
Étourdissements	1 (1)	6 (2)
Somnolence	0	3 (1)
Paresthésie	1 (1)	5 (2)
Convulsions	2 (2)	0
Psychiatrique		
Insomnie	0	0
Rénal et urinaire		
Élévation de la créatininémie	0	5 (2)
Reproduction et seins		
Trouble menstruel	0	2 (2)
Peau et tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	2 (2)	8 (3)
Prurit	1 (1)	3 (1)
Évaluations en laboratoire		
Élévation du taux de phosphatase alcaline	1 (1)	5 (2)
Altération de la concentration du médicament	2 (2)	5 (2)

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.

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, pancytopenie, 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 et tachycardie ventriculaire.

Au stade de développement clinique, on a rapporté un cas isolé de torsade de pointes chez un patient ayant reçu du 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-oesophagien, 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, ténésme, 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 : balanoposthite, 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 : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Résultats de chimie clinique

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 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** : pseudoaldostérisme
- **Troubles cardiovasculaires** : allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes
- **Infections and infestations**: *Trichosporon* sepsis.

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'emploi concomitant devrait être évité : cimétidine, rifabutine et phénytoïne (voir les tableaux 6 et 7).**
- **Médicaments 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 : cyclosporine et tacrolimus (voir le tableau 7).**
- **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 paragraphes suivants s'appliquent autant aux comprimés à libération retardée qu'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 de 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 MINT-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 et les comprimés à libération retardée de posaconazole aux doses recommandées.

Table 6 – 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)	
Rifabutine (induction de l'UDP-G)	Étude clinique	300 mg 1 f.p.j.c × 17 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. × 10 jours	↓ 43 % (0,57; 0,43-0,75)	↓ 49 % (0,51; 0,37-0,71)	L'utilisation concomitante de MINT-POSACONAZOLE et de rifabutine devrait être évitée, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.
Phénytoïne (induction de l'UDP-G)	Étude clinique	200 mg 1 f.p.j. × 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. × 10 jours	↓ 41% (0,59; 0,44-0,79)	↓ 50 % (0,50; 0,36-0,71)	L'utilisation concomitante de MINT-POSACONAZOLE et de phénytoïne devrait être évitée, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.
Éfavirenz (induction de l'UDP-G)	Étude clinique	400 mg 1 f.p.j. × 10 et 20 jours	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 10 et 20 jours	↓ 45 % (0,55; 0,47-0,66)	↓ 50 % (0,50; 0,43-0,60)	L'utilisation concomitante de MINT-POSACONAZOLE et d'éfavirenz, devrait être évitée, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.
Fosamprénavir	Étude clinique	700 mg 2 f.p.j. × 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. × 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

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)	
						fongique perthérapeutique.
Glipizide	Étude clinique trial	Dose unique de 10 mg	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 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 , inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Étude clinique	Dose unique de 20 mL de <i>Mylanta[†] Ultimate Strength Liquid</i> ; dose du matin de 150 mg de ranitidine (comprimé) 2 f.p.j.; ésoméprazole à 40 mg 1 f.p.j le matin × 5 jours (jour -4 à 1)	Dose unique de 400 mg (4 × 100 mg; comprimés à libération retardée)	Aucun effet clinique pertinent sur la biodisponibilité n'a été observé lorsque les comprimés de posaconazole ont été administrés avec des antiacides, des antagonistes des récepteurs H ₂ ou des inhibiteurs de la pompe à protons.		Aucun ajustement nécessaire de la posologie des comprimés à libération retardée de MINT-POSACONAZOLE lorsque ces derniers sont administrés avec des antiacides, des antagonistes des récepteurs H ₂ ou des inhibiteurs de la pompe à protons.
Régulateurs de la motilité gastro-intestinale						
Métoclopramide	Étude clinique	15 mg 4 f.p.j. pendant 2 jours (jour -1 et 1)	Dose unique de 400 mg (4 × 100 mg; comprimés à libération retardée)	Aucun effet clinique significatif sur la pharmacocinétique du posaconazole n'a été observé lorsque les comprimés de posaconazole sont administrés avec le métoclopramide.		Aucun ajustement nécessaire de la posologie des comprimés à libération retardée de MINT-POSACONAZOLE lorsqu'ils sont administrés avec le métoclopramide.

Tableau 7 – 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 receveurs de transplantation cardiaque	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. ^c × 10 jours	<p>↑ des concentrations minimales de cyclosporine dans le sang entier</p> <p>Des réductions de la dose de cyclosporine pouvant atteindre 29 % ont été nécessaires.</p>		Lorsqu'un traitement avec MINT-POSACONAZOLE est instauré chez des patients qui reçoivent déjà de la cyclosporine, la dose de cyclosporine devrait être réduite (p. ex., aux ¾ environ de la dose habituelle). Il faut surveiller attentivement les taux sanguins de cyclosporine. Durant l'administration concomitante et à la fin du traitement avec MINT-POSACONAZOLE, puis ajuster la dose de cyclosporine au besoin.
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 MINT-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 ensuite surveiller attentivement les taux sanguins de tacrolimus. Durant l'administration concomitante et à la fin du traitement avec MINT-POSACONAZOLE, puis ajuster la dose de tacrolimus en conséquence.
Rifabutine	Étude	300 mg 1 f.p.j.	200 mg	↑ 31 %	↑ 72 %	Il faut éviter l'emploi

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)	
(inhibition du CYP3A4 par le posaconazole)	clinique	× 17 jours	(comprimés) 1 f.p.j. × 10 jours	(1,31; 1,10-1,57)	(1,72; 1,51-1,95)	concomitant de MINT-POSACONAZOLE et de rifabutine, à moins que les bienfaits pour le patient ne l'emportent sur le risque. En cas d'administration concomitante, une surveillance attentive de la formule sanguine et des effets indésirables liés à l'accroissement des taux de rifabutine (comme l'uvéïte) s'impose.
Midazolam (inhibition du CYP3A4 par 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 MINT-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)	↑ 39 7% (4,97; 4,46-5,54)	
Phénytoïne (inhibition du CYP3A4 par le posaconazole)	Étude clinique	200 mg 1 f.p.j. p.o. ^e × 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. × 10 jours	↑ 16 % (1,16; 0,85-1,57)	↑ 16 % (1,16; 0,84-1,59)	Il faut éviter l'utilisation concomitante de MINT-POSACONAZOLE et de phénytoïne, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque. En cas d'administration concomitante, il faut surveiller fréquemment les

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)	
						concentrations de phénytoïne et envisager une réduction de la dose de cette dernière.
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 MINT-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 pimozone 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 MINT-POSACONAZOLE est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Sirolimus	Étude clinique	Dose unique de 2 mg	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 16 jours	↑ 572 % (6,72; 5,62-8,03)	↑ 788 % (8,88; 7,26-10,9)	L'administration concomitante de sirolimus et de MINT-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		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

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)	
				associée à des effets indésirables graves (voir 2 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.		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 MINT-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 porteurs du VIH, des doses stables d'AZT (300 mg 2 f.p.j. ou 200 mg toutes les 8 h), de 3TC (150 mg 2 f.p.j.) et/ou d'indinavir (800 mg toutes les 8 h)	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. × 10 jours	Le posaconazole n'a exercé aucun effet clinique important sur la C _{max} ni sur l'ASC de ces médicaments.		Aucun ajustement posologique nécessaire.
Atazanavir	Étude	300 mg 1 f.p.j.	400 mg	↑ 155 %	↑ 268 %	Lors de l'administration

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)	
Atazanavir/ traitement potentialisé avec le ritonavir	clinique	× 14 jours 300 mg/100 mg 1 f.p.j. × 14 jours	(suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours 400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. × 7 jours	(2,55; 1,89-3,45) ↑ 53 % (1,53; 1,13-2,07)	(3,68; 2,89-4,70) ↑ 146 % (2,46; 1,93-3,13)	concomitante de MINT-POSACONAZOLE, il est recommandé de surveiller fréquemment les effets indésirables et la toxicité liés aux antirétroviraux qui sont des substrats du CYP3A4.
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 MINT-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 MINT-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 MINT-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		Consulter la monographie de produit du vénétoclax.

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)	
				de toxicités associées au vénétoclax (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).		

^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 8 – 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	Une dose unique de comprimés à libération retardée de posaconazole administrée à jeun est associée à une biodisponibilité relative comparable ou supérieure à celle d'une dose unique de suspension orale de posaconazole administrée avec un repas riche en matières grasses. L'ASC des comprimés à libération retardée de posaconazole est environ 50 % supérieure lors d'une administration avec un repas riche en matières grasses (~ 50 g) que lors d'une administration à jeun chez des sujets sains.	Les comprimés à libération retardée de MINT-POSACONAZOLE peuvent être pris avec ou sans aliments. L'effet des aliments n'est pas considéré comme étant significatif sur le plan clinique. Aucun ajustement posologique des comprimés à libération retardée de MINT-POSACONAZOLE n'est nécessaire (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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, 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 9). Une C_{moy} plus faible pourrait être associée à un risque accru d'échec thérapeutique.

Tableau 9 – 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 :

Comprimés à libération retardée de posaconazole

Les comprimés à libération retardée de posaconazole présentent un profil pharmacocinétique proportionnel à la dose après l'administration d'une seule dose ou de plusieurs doses allant jusqu'à 300 mg. Le tableau 10 présente la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques du posaconazole à l'état d'équilibre à la suite de l'administration des comprimés à libération retardée de posaconazole à raison de 300 mg 2 f.p.j. le jour 1, puis de 300 mg 1 f.p.j. par la suite chez des volontaires sains et des patients neutropéniques recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une LMA ou un SMD ou chez les receveurs d'une GSCH présentant une RGCH.

Tableau 10 - Moyenne arithmétique (CV en %) des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez des volontaires sains et des patients à la suite de l'administration des comprimés à libération retardée de posaconazole (300 mg)*

	N	ASC _{0-24 h} (ng·h/mL)	C _{moy} [†] (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	T _{max} [‡] (h)	t _½ (h)	CL/F (L/h)
Volontaires sains	12	51618 (25)	2151 (25)	2764 (21)	1785 (29)	4 (3-6)	31 (40)	7,5 (26)
Patients	50	37900 (42)	1580 (42)	2090 (38)	1310 (50)	4 (1,3-8,3)	-	9,39 (45)

CV = coefficient de variation exprimé en pourcentage (CV en %); ASC_{0-24 h} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à 24 h; C_{max} = concentration maximale observée; C_{min} = concentration minimale observée; t_{max} = temps écoulé jusqu'à l'obtention de la concentration maximale; t_½ = demi-vie terminale; CL/F = clairance corporelle totale apparente

* 300 mg 2 f.p.j. le jour 1, puis 300 mg 1 f.p.j. par la suite

† C_{moy} = concentration moyenne en fonction du temps (c.-à-d., ASC_{0-24 h/24 h})

‡ Médiane (minimum-maximum)

Absorption :

Comprimés à libération retardée de posaconazole

Les comprimés à libération retardée de posaconazole sont absorbés en un t_{max} médian de 4 à 5 heures et présentent une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples allant jusqu'à 300 mg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au jour 6 à la dose de 300 mg (1 f.p.j. après une dose d'attaque administrée 2 f.p.j. au jour 1). La biodisponibilité absolue des comprimés à libération retardée est d'environ 54 % chez des sujets à jeun. La C_{max} et l'ASC du posaconazole obtenues après l'administration des comprimés à libération retardée de posaconazole augmentent de 16 % et de 51 % respectivement lors d'une administration avec un repas riche en matières grasses comparativement à l'administration à jeun (voir le tableau 11). Cependant, l'effet des aliments sur l'absorption des comprimés à libération retardée de posaconazole n'est pas considéré comme significatif sur le plan clinique. L'effet des aliments a été pris en considération au moment du choix final de la dose de 300 mg en se fondant sur des données d'une étude clinique pivot de phase 1b/phase 3 sur la pharmacocinétique/l'innocuité dans laquelle les patients ont pris des comprimés à libération retardée de posaconazole sans égard à la prise d'aliments. Le comprimé à libération retardée MINT-POSACONAZOLE peut par conséquent être administré avec ou sans aliments.

Tableau 11 : Comparaison statistique des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du posaconazole à la suite de l'administration par voie orale, à jeun et avec des aliments, d'une dose unique de 300 mg de comprimés à libération retardée de posaconazole à des sujets sains

Paramètre pharmacocinétique	À jeun		Avec des aliments (repas riche en matières grasses)*		Avec des aliments/à jeun
	N	MG (IC à 95 %)	N	MG (IC à 95 %)	RMG (IC à 90 %)
C_{max}^{\dagger} (ng/mL)	14	893 (731, 1 090)	16	1 040 (915, 1 180)	1,16 (0,96, 1,41)
$ASC_{0-derm.}^{\ddagger}$ (h·ng/mL)	14	25 600 (21 500, 30 400)	16	38 700 (35 000, 42 700)	1,51 (1,33, 1,72)
T_{max}^{\S} (h)	14	5,00 (3,00, 8,00)	16	6,00 (5,00, 24,00)	S.O.

MG = Moyenne géométrique (moindres carrés)

RMG = Ratio des moyennes géométriques (moindres carrés)

IC = Intervalle de confiance

* 48,5 g de matières grasses

† C_{max} = Concentration maximale observée

‡ $ASC_{0-derm.}$ = ASC_{0-72h}

§ Médiane (min., max.) rapportée pour le t_{max}

Distribution :

Le posaconazole est doté d'un volume moyen (CV en %) de distribution de 287 L (24 %) chez les volontaires sains. Il 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 glucuronoconjugués 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, MINT-POSACONAZOLE peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4.

Élimination :

Le posaconazole est surtout excrété 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).

Le comprimé à libération retardée de posaconazole est doté d'une $t_{1/2}$ moyenne allant de 26 à 31 heures et d'une clairance moyenne apparente allant de 7,5 à 11 L/h.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'utilisation du comprimé à libération retardée de posaconazole chez les patients de 13 à 17 ans est soutenue par des études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de la suspension orale de posaconazole chez les adultes.

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** : Des 230 patients traités avec le comprimé à libération retardée de posaconazole, 38 (17 %) avaient plus de 65 ans. Les caractéristiques pharmacocinétiques du comprimé à libération retardée de posaconazole sont comparables chez les sujets jeunes et les sujets âgés. Aucune différence globale quant à l'innocuité du produit n'a été mise en évidence entre les patients âgés et les patients plus jeunes; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés.
- **Sexe** : Les caractéristiques pharmacocinétiques du posaconazole sont comparables chez l'homme et chez la femme. Il n'y a pas lieu de modifier la posologie de MINT-POSACONAZOLE 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 MINT-POSACONAZOLE n'est nécessaire en fonction de la race. Une légère diminution de l'ASC et de la C_{max} 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.

Les données sur l'utilisation des comprimés à libération retardée de posaconazole chez les différentes races sont insuffisantes.

- **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 la suspension orale de posaconazole avec prudence chez les patients présentant une altération hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des recommandations similaires s'appliquent aux comprimés à libération retardée de posaconazole; aucune étude spécifique n'a toutefois été effectuée sur les comprimés à libération retardée de posaconazole.

- **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](#)).

Des recommandations similaires s'appliquent aux comprimés à libération retardée de posaconazole; aucune étude spécifique n'a toutefois été effectuée sur les comprimés à libération retardée de posaconazole.

- **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 °C et 30 °C). Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

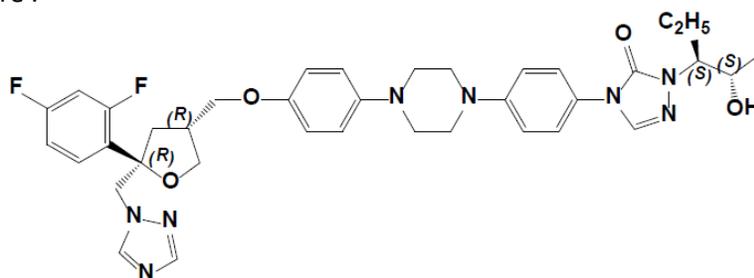
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Posaconazole
Nom chimique :	4-[4-[4-[4-[(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,4-difluorophenyl)tetrahydro-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-ethyl-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₃₇ H ₄₂ F ₂ N ₈ O ₄ 700,78 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le posaconazole se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé qui est soluble dans le dichlorométhane, le DMSO et le nMP, légèrement soluble dans l'acétonitrile, peu soluble dans le méthanol et l'acétone, très légèrement soluble dans l'éthanol et l'isopropanol.

Caractéristiques du produit :

Valeurs du pH et de la pKa :

pH : Entre 6,0 et 6,1 (solution aqueuse saturée)

pKa : 3,86

Intervalle de fusion : 167,9 °C - 169,2 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

Pharmacocinétique et innocuité des comprimés à libération retardée de posaconazole chez les patients

Étude P05615

L'étude P05615 est une étude multicentrique non comparative visant à évaluer les propriétés pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérance du comprimé à libération retardée de posaconazole. L'étude P05615 a été menée chez une population de patients semblable à celle qui avait été antérieurement étudiée dans le programme clinique pivot sur la suspension orale de posaconazole.

L'étude P05615 comptait 230 patients. La partie 1 de l'étude visait à choisir le schéma posologique qui serait étudié de façon plus approfondie dans la partie 2, après avoir d'abord évalué la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance de ce schéma posologique chez une population de patients neutropéniques présentant un risque élevé d'infection fongique. La partie 2 de l'étude visait à évaluer les comprimés à libération retardée de posaconazole chez une population de patients plus diversifiée, et à confirmer l'exposition au comprimé à libération retardée de posaconazole chez des patients supplémentaires présentant un risque d'infection fongique.

Le comprimé à libération retardée de posaconazole a été administré sans égard à la prise d'aliments, à la fois dans la partie 1 et la partie 2 de l'étude.

La population de patients pour la partie 1 comprenait des sujets atteints de LMA ou d'un SMD ayant reçu une chimiothérapie récente et présentant une neutropénie importante ou chez qui l'on prévoyait une neutropénie importante. Deux schémas posologiques différents ont été évalués dans le cadre de la partie 1 : 200 mg 2 f.p.j. le jour 1, suivis de 200 mg 1 f.p.j. (partie 1A) et 300 mg 2 f.p.j. le jour 1, suivis de 300 mg 1 f.p.j. (partie 1B).

La population de patients de la partie 2 comprenait : 1) des patients atteints de LMA ou d'un SMD ayant reçu une chimiothérapie récente et présentant une neutropénie importante ou chez qui l'on prévoyait une neutropénie importante, ou 2) des patients ayant reçu une GCSH et recevant un traitement immunosuppresseur pour la prévention ou le traitement d'une RGCH. Ces types de patients avaient été préalablement étudiés dans le cadre d'une étude pivot contrôlée sur la suspension orale de posaconazole. À la lumière des résultats sur la pharmacocinétique et l'innocuité obtenus dans la partie 1, tous les patients de la partie 2 ont reçu 300 mg 2 f.p.j. le jour 1, suivis de 300 mg 1 f.p.j.

La population totale de patients avait un âge moyen de 51 ans (intervalle = 19-78 ans); 93 % d'entre eux étaient Blancs, le principal groupe ethnique était « non hispanique ou latinoaméricain » (84 %) et 62 % étaient de sexe masculin. L'étude a porté sur 110 patients (48 %) atteints de LMA (nouveau diagnostic), 20 patients (9 %) atteints de LMA (première récurrence), 9 patients (4 %) atteints d'un SMD et 91 patients (40 %) ayant reçu une GCSH; il s'agissait des principales maladies présentées par ces patients lors de leur inscription à l'étude.

Une série d'échantillons ont été prélevés le jour 1 à des fins d'analyse pharmacocinétique et à l'état d'équilibre le jour 8 pour l'ensemble des patients de la partie 1 et un sous-groupe de patients de la partie 2. Cette analyse pharmacocinétique en série a montré que 90 % des patients traités avec la dose de 300 mg 1 f.p.j. ont atteint une C_{moy} à l'état d'équilibre entre 500 et 2 500 ng/mL (la C_{moy} était la concentration moyenne de posaconazole à l'état d'équilibre, calculée comme étant l'ASC/intervalle posologique [24 heures]). Les patients atteints de LMA/d'un SMD présentant une neutropénie consécutive à une chimiothérapie ou les receveurs d'une GCSH soumis à un traitement immunosuppresseur visant à prévenir ou à traiter une RGCH et chez qui une dose de 300 mg 1 f.p.j. avait

été administrée ont atteint une C_{moy} à l'état d'équilibre de 1 580 ng/mL. De plus, 98 % des patients de la cohorte sur laquelle a porté l'analyse pharmacocinétique en série ont atteint des niveaux de C_{min} à l'état d'équilibre ≥ 500 ng/mL. Les résultats pharmacocinétiques de l'étude pivot (étude P05615) appuient une dose quotidienne de 300 mg de comprimés à libération retardée de posaconazole en tant que traitement prophylactique.

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 QTc (selon la formule de Fridericia, QTcF) 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 QTcF (-3 ms) chez un faible nombre de sujets ($n = 16$) qui ont reçu le placebo. La variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale (ajustée en fonction du placebo) était < 0 ms (-8 ms). On n'a noté ni intervalle QTcF ≥ 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 mesurée à la suite de l'administration de doses multiples de comprimés à libération retardée de posaconazole (200 ou 300 mg) 1 f.p.j. était 1,3 fois plus élevée chez les volontaires sains que chez les patients.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

L'utilisation du comprimé à libération retardée de posaconazole chez les patients de 13 à 17 ans est soutenue par des études adéquates et bien contrôlées sur l'administration de la suspension orale de posaconazole chez les adultes.

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

Des 230 patients traités avec le comprimé à libération retardée de posaconazole, 38 (17 %) avaient plus de 65 ans. Les caractéristiques pharmacocinétiques du comprimé à libération retardée de posaconazole sont comparables chez les sujets jeunes et les sujets âgés. Aucune différence globale quant à l'innocuité du produit n'a été mise en évidence entre les patients âgés et les patients plus jeunes; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés.

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

Les données sur l'utilisation des comprimés à libération retardée de posaconazole chez les différentes races sont insuffisantes. 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.

Des recommandations similaires s'appliquent aux comprimés à libération retardée de posaconazole; aucune étude spécifique n'a toutefois été effectuée sur les comprimés à libération retardée de posaconazole.

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 mL/min/1,73 m²) 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 mL/min/1,73 m²), 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.

Des recommandations similaires s'appliquent aux comprimés à libération retardée de posaconazole; aucune étude spécifique n'a toutefois été effectuée sur les comprimés à libération retardée de posaconazole.

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, gastrointestinaux, 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 % (DPA₆₀) et/ou de 90 % (DPA₉₀). Dans des cellules de souris L929 ayant été l'objet d'une transfection stable de la sous-unité 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.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence, de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes, deux traitements, et deux séquences a été menée auprès de volontaires asiatiques adultes en santé et à jeun de sexe masculin. La vitesse et le degré d'absorption du posaconazole ont été mesurés après l'administration de comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE à 100 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et de comprimés à libération retardée ^{PR}POSANOL[®] (posaconazole) à 100 mg (Merck Canada Inc.). Un résumé des données de biodisponibilité comparative provenant de 50 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
À JEUN**

Posaconazole (1x 100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance géométrique à 90 %
ASC _T (h·ng/mL)	7022,7 7532,4 (37,920)	7115,7 7446,8 (32,242)	98,7	91,9 – 106,0
ASC _{0-72h} (h·ng/mL)	6220,3 6586,2 (33,7)	6311,0 6541,4 (29,6)	98,6	91,9 – 105,7
ASC _I (h·ng/mL)	7317,6 7924,8 (40,9)	7326,7 7807,9 (34,2)	98,8	91,9 – 106,3
C _{max} (ng/mL)	232,3 247,5 (35,3)	231,6 244,3 (35,8)	100,3	91,4 – 110,1
T _{max} (h) [#]	4,750 (3,000-9,017)	4,509 (3,000-12,017)		
t _{1/2} (h) [§]	22,83 (32,57)	22,88 (29,70)		

* Comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE à 100 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† Comprimés à libération retardée POSANOL[®] (posaconazole) 100 mg (Merck Canada Inc.)

Exprimés en tant que médian (fourchette)

§ Exprimés en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Une étude de bioéquivalence, de type croisé, à répartition aléatoire et à dose unique, comportant deux périodes, deux traitements, et deux séquences a été menée auprès de 26 sujets asiatiques adultes de sexe masculin en santé et après l'ingestion d'un repas à forte teneur de gras et de calories. La vitesse et le degré d'absorption du posaconazole ont été mesurés après l'administration de comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE à 100 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et de comprimés à libération retardée ^{PR}POSANOL[®] (posaconazole) à 100 mg (Merck Canada Inc.). Un résumé des données de biodisponibilité comparative provenant de 25 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE
NON À JEUN**

Posaconazole (1x 100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance géométrique à 90 %
ASC _T (h·ng/mL)	12737,2 13121,9 (26,3)	12820,6 13080,1 (21,2)	99,3	94,4 – 104,5
ASC _{0-72h} (h·ng/mL)	11371,1 11629,0 (23,3)	11524,3 11687,0 (17,8)	98,7	93,9 – 103,7
ASC _I (h·ng/mL)	13111,4 13627,3 (28,1)	13221,4 13559,4 (23,1)	99,4	94,4 – 104,7
C _{max} (ng/mL)	477,6 485,0(18,5)	481,7 485,2 (13,2)	99,2	92,3 – 106,6
T _{max} (h) [#]	5,667 (2,000-9,000)	-- 5,667 (3,017-12,000)		
t _{1/2} (h) [§]	21,38 (29,02)	21,2 (26,7)		

* Comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE à 100 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† Comprimés à libération retardée POSANOL® (posaconazole) 100 mg (Merck Canada Inc.)

Exprimés en tant que médian (fourchette)

§ Exprimés en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

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*), *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 14 et 15); 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 12.

Tableau 12 - CMI₉₀ pour les souches de moisissures étudiées

Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)
<i>Absidia coerulea</i>	(2,0) ^b	<i>Curvularia spp</i>	(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 sp.</i>	(0,031 - 0,5)	<i>Exserohilum rostratum</i>	(0,063 - 0,25)	<i>Rhizomucor spp</i>	(0,016)
<i>Alternaria alternate</i>	(0,016 - 4,0)	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	0,5	<i>Rhizopus arrhizus</i>	(0,5 - 32,0)
<i>Alternaria sp.</i>	0,25	<i>Fusarium dimerum</i>	(1,0 4,0)	<i>Rhizopus microsporus</i>	16,0
<i>Apophysomyces sp.</i>	(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 sp.</i>	16,0	<i>Rhizopus sp.</i>	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 sp.</i>	(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 sp.</i>	(1,0)
<i>Bipolaris spicifera</i>	(0,016 - 0,125)	<i>Mucor hiemalis</i>	32,0	<i>Trichophyton krajdienii</i>	(0,063)
<i>Bipolaris sp.</i>	(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 sp.</i>	16,0	<i>Trichophyton sp.</i>	0,063
<i>Coccidioides immitis</i>	0,5	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	2,0	<i>Trichophyton terrestre</i>	(0,125)

Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)
<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 marneffei</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 13.

Tableau 13 - CMI₉₀ pour les souches de levures étudiées

Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/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 mucilaginosa</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 spp</i>	8,0
<i>Candida kefyr</i>	0,25	<i>Cryptococcus luteolus</i>	(0,063)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,0
<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 mucoides</i>	16,0
<i>Candida norvegensis</i>	(0,125)	<i>Malassezia globosa</i>	0,031	<i>Trichosporon spp</i>	(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 caspofongine 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 stéroïdogénèse et fœtotoxicité (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[®]POSANOL® (Comprimés à libération retardée de posaconazole à 100 mg, solution pour injection à 300 mg/flacon, comprimés à libération retardée à 100 mg, suspension à 40 mg/mL), Monographie de produit, Merck Canada Inc. Date de révision : 4 janvier 2022. Numéro de contrôle de la présentation : 254862

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^{PR}MINT-POSACONAZOLE

Posaconazole, comprimés à libération retardée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MINT-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 **MINT-POSACONAZOLE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Interactions médicamenteuses** : La prise de MINT-POSACONAZOLE avec d'autres médicaments peut provoquer de graves effets secondaires. **NE** prenez **PAS** MINT-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;
 - 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.
- Évitez de prendre MINT-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 MINT-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** : MINT-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 MINT-POSACONAZOLE :
 - battements de cœur très lents, très rapides ou irréguliers;
 - essoufflement;

- étourdissements;
- évanouissements.

- **Troubles du foie (y compris l'insuffisance hépatique) :** Le 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 MINT-POSACONAZOLE. Informez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement avec MINT-POSACONAZOLE :
 - urine foncée;
 - selles pâles;
 - jaunissement de la peau et du blanc des yeux;
 - douleur abdominale;
 - nausées et vomissements.

Pour quoi MINT-POSACONAZOLE est-il utilisé?

- Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE sont utilisés :
 - 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.
- Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE sont indiqués chez les patients âgés de 13 ans ou plus.

Comment MINT-POSACONAZOLE agit-il?

MINT-POSACONAZOLE appartient à un groupe de médicaments appelés antifongiques triazolés. MINT-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 MINT-POSACONAZOLE?

Ingrédients médicinaux : Posaconazole

Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, succinate d'acétate hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, Opadry¹ II Jaune [contenant les ingrédients suivants : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, Macrogol/PEG (polyéthylène glycol), dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune].

MINT-POSACONAZOLE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé à libération retardée MINT-POSACONAZOLE : 100 mg

Ne prenez pas MINT-POSACONAZOLE si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au posaconazole ou à l'un des autres ingrédients de MINT-POSACONAZOLE (voir la section « **Quels sont les ingrédients dans MINT-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;
 - terféndine 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 MINT-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 MINT-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 MINT-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 du 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 MINT-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 MINT-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 MINT-POSACONAZOLE. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant le traitement avec MINT-POSACONAZOLE.

Autres mises en garde à connaître :

Analyses de sang : MINT-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 MINT-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 médicaments alternatifs.

Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants avec MINT-POSACONAZOLE :

- 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;
- 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 MINT-POSACONAZOLE :

- rifabutine ou rifampine, antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose;
- phénytoïne, utilisée pour prévenir les crises d'épilepsie;
- 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, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol;
- inhibiteurs calciques, utilisés pour abaisser la tension artérielle;
- digoxine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Comment prendre MINT-POSACONAZOLE :

- Vous devez prendre MINT-POSACONAZOLE strictement selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Celui-ci déterminera la durée de votre traitement avec MINT-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 remplacez pas les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE par la suspension orale de posaconazole ou vice versa sans consulter votre professionnel de la santé. La posologie est différente pour les deux formulations.
- Si vous prenez les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE :
 - Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE peuvent être pris avec ou sans aliments.
 - Les comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE doivent être avalés entiers. Buvez beaucoup d'eau si vous avez de la difficulté à avaler.
 - Évitez d'écraser, de croquer, de casser ou de dissoudre les comprimés.

Dose habituelle :

Comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE :

- Prendre 300 mg (3 comprimés de 100 mg) 2 fois par jour le premier jour.
- Les jours suivants, prendre 300 mg (3 comprimés de 100 mg) 1 fois par jour.

Surdosage :

Apportez votre flacon de MINT-POSACONAZOLE.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MINT-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 MINT-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 MINT-POSACONAZOLE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MINT-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.		✓	

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	
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 de santé 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 : Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants. Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Comprimés à libération retardée MINT-POSACONAZOLE :

Conservez-les à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-POSACONAZOLE, vous pouvez :

- 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>), ou en contactant Mint Pharmaceuticals Canada Inc. au 1-877-398-9696.

Ce dépliant a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 16 janvier 2024