

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Posaconazole Accord 100 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 100 mg de posaconazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant

Comprimé oblong de 17,5 mm environ de longueur et de 6,7 mm de largeur, avec un enrobage jaune, gravé « 100 P » sur une face et sans inscription sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés gastro-résistants de Posaconazole Accord sont indiqués dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :

- Aspergillose invasive;
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B ;
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole ;
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.

Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

Les comprimés gastro-résistants de Posaconazole Accord sont également indiqués en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives ;
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Non-interchangeabilité entre Posaconazole Accord comprimés et la suspension buvable de posaconazole

Le comprimé et la suspension buvable ne sont pas interchangeables du fait des différences entre ces

deux formulations dans les posologies, les modalités de prises vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

Posologie

Le posaconazole est également disponible en suspension buvable à 40 mg/mL et solution à diluer pour perfusion de 300 mg. Les comprimés de posaconazole sont la formulation privilégiée pour optimiser les concentrations plasmatiques, et fournissent généralement des expositions plasmatiques au médicament plus élevées qu'avec la suspension buvable de posaconazole. La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Posologie recommandée selon l'indication

| Indication | Posologie et durée du traitement (Voir rubrique 5.2) |
|---|---|
| Traitement de l'aspergillose invasive | Dose de charge de 300 mg (trois comprimés à 100 mg ou solution à diluer pour perfusion à 300 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (trois comprimés à 100 mg ou solution à diluer pour perfusion à 300 mg) une fois par jour les jours suivants. Chaque dose en comprimé peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. La durée totale recommandée du traitement est de 6 à 12 semaines. Le passage de la solution intraveineuse à l'administration orale est approprié si le tableau clinique le justifie. |
| Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/Patients avec IFI intolérants au traitement de 1 ^{ère} intention | Dose de charge de 300 mg (3 comprimés de 100 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (3 comprimés de 100 mg) une fois par jour les jours suivants. Chaque dose peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique. |
| Prophylaxie des infections fongiques invasives | Dose de charge de 300 mg (3 comprimés de 100 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (3 comprimés de 100 mg) une fois par jour les jours suivants. Chaque dose peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par Posaconazole Accord doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm ³ . |

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale ait un effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir

rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés gastro-résistants de Posaconazole Accord peuvent être pris avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasés, mâchés ou coupés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 (terfénaire, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine ou quinidine) pouvant induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant l'allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Administration concomitante avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (simvastatine, lovastatine et atorvastatine) (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante lors de l'instauration et pendant la phase de titration de dose du vénétoclax chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Toxicité hépatique

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

Le posaconazole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de l'expérience clinique limitée et de la possibilité que les taux plasmatiques de posaconazole puissent être plus élevés chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Surveillance de la fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole.

L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique

plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

Allongement du QTc

Certains azolés ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc. Le posaconazole ne doit pas être administré avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubriques 4.3 et 4.5). Le posaconazole doit être administré avec prudence aux patients présentant des conditions pro-arythmogènes telles que :

- Allongement du QTc congénital ou acquis ;
- Cardiomyopathie, particulièrement en présence d'une insuffisance cardiaque ;
- Bradycardie sinusale ;
- Présence d'arythmie symptomatique ;
- Utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (autres que ceux mentionnés à la rubrique 4.3).

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

Interactions médicamenteuses

Le posaconazole est un inhibiteur du CYP3A4 et doit être utilisé uniquement dans des circonstances particulières au cours d'un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Midazolam et autres benzodiazépines

Du fait du risque de sédation prolongée et de dépression respiratoire possible, l'administration concomitante de posaconazole et de toute benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue. Une adaptation de la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 doit être envisagée (voir rubrique 4.5).

Toxicité avec la vincristine

L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves, incluant crises d'épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, et iléus paralytique. Réservez les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives (voir rubrique 4.5).

Toxicité avec le vénétoclax

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, dont le posaconazole, avec le vénétoclax, un substrat du CYP3A4, peut augmenter les toxicités du vénétoclax incluant le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) et de neutropénie (voir rubriques 4.3 et 4.5). Se référer au RCP du vénétoclax pour des instructions détaillées.

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

Les concentrations de posaconazole peuvent être significativement diminuées en cas d'association avec ces médicaments ; par conséquent, l'utilisation concomitante avec le posaconazole doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

Concentrations plasmatiques

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

comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients (voir rubrique 5.2).

Troubles gastro-intestinaux

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

Excipients

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur le posaconazole

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

Rifabutine

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

Efavirenz

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

Fosamprénavir

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques.

L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1^{er} jour, 200 mg 2 fois par jour le 2^{ème} jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

Phénytoïne

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

Antagonistes du récepteur H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons

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

H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons.

Effets du posaconazole sur d'autres médicaments

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

Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozone, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4)

L'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozone, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.3).

Alcaloïdes de l'ergot de seigle

Le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine), pouvant entraîner de l'ergotisme. L'administration concomitante de posaconazole et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Le posaconazole peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4. Le traitement avec ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu pendant le traitement avec le posaconazole car des taux plasmatiques élevés de ces inhibiteurs ont été associés à une rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).

Vinca-alcaloïdes

La plupart des vinca-alcaloïdes (par exemple, vincristine et vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante d'antifongiques azolés, dont le posaconazole, avec la vincristine a été associée à des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4). Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes, ce qui peut entraîner une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves. Par conséquent, réservez les antifongiques azolés, dont le posaconazole, aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde, dont la vincristine, et qui n'ont pas d'options thérapeutiques antifongiques alternatives.

Rifabutine

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

uvéite) est recommandée.

Sirolimus

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

Ciclosporine

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

Tacrolimus

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

Inhibiteurs de la protéase du VIH

Comme les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des substrats du CYP3A4, le posaconazole devrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents antirétroviraux. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir (300 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C_{max} et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 2,6 fois et 3,7 fois (allant de 1,2 à 26 fois) respectivement. Après l'administration concomitante de la suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour) avec l'atazanavir et le ritonavir (300/100 mg une fois par jour) pendant 7 jours chez les sujets sains, la C_{max} et l'ASC de l'atazanavir ont augmenté en moyenne de 1,5 fois et 2,5 fois (allant de 0,9 à 4,1 fois), respectivement. L'ajout du posaconazole au traitement avec l'atazanavir ou avec l'atazanavir plus le ritonavir a été associé à des augmentations des concentrations de bilirubine plasmatique. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux, qui sont des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4

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

En raison du risque de sédation prolongée, il est recommandé des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (par exemple midazolam, triazolam, alprazolam) (voir rubrique 4.4).

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

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

Digoxine

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

Sulfonylurées

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

Acide tout-trans rétinolique (ATRA) ou trétinoïne

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

Vénétoclax

Par rapport au vénétoclax 400 mg administré seul, l'administration concomitante de 300 mg de posaconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, avec du vénétoclax 50 mg et 100 mg pendant 7 jours chez 12 patients, a augmenté la C_{max} du vénétoclax de 1,6 fois et 1,9 fois, ainsi que l'ASC de 1,9 fois et 2,4 fois, respectivement (voir rubriques 4.3 et 4.4). Se référer au RCP du vénétoclax.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du posaconazole chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

Le posaconazole est excrété dans le lait des rates en lactation (voir rubrique 5.3). L'excrétion du posaconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par le posaconazole.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Posaconazole comprimés

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

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

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

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

patients, 20 ont reçu une dose journalière de 200 mg et 210 une dose journalière de 300 mg (après une administration deux fois par jour le premier jour dans chaque cohorte).

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

Tableau des effets indésirables

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

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

| | |
|--|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Fréquent : | neutropénie |
| Peu fréquent : | thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique |
| Rare : | syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie |
| Affections du système immunitaire | |
| Peu fréquent : | réaction allergique |
| Rare : | réaction d'hypersensibilité |
| Affections endocriniennes | |
| Rare : | insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines, pseudoaldostéronisme |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Fréquent : | déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie |
| Peu fréquent : | hyperglycémie, hypoglycémie |
| Affections psychiatriques | |
| Peu fréquent : | rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil |
| Rare : | troubles psychotiques, dépression |
| Affections du système nerveux | |
| Fréquent : | paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie |
| Peu fréquent : | convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie |
| Rare : | accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope |
| Affections oculaires | |
| Peu fréquent : | vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée |
| Rare : | diplopie, scotome |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
| Rare: | baisse de l'audition |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent : | syndrome du QT long [§] , électrocardiogramme anormal [§] , palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie |
| Rare : | torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde |

| | |
|--|--|
| Affections vasculaires | |
| Fréquent : | hypertension |
| Peu fréquent : | hypotension, vascularite |
| Rare : | embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Peu fréquent : | toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée |
| Rare: | hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent : | nausées |
| Fréquent : | vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne anorectale |
| Peu fréquent : | pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, œdème de la bouche |
| Rare : | hémorragie gastro-intestinale, iléus |
| Affections hépatobiliaires | |
| Fréquent : | élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés) |
| Peu fréquent : | lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale |
| Rare: | insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Fréquent : | rash, prurit |
| Peu fréquent : | ulcération buccale, alopecie, dermatite, érythème, pétéchies |
| Rare : | syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | |
| Peu fréquent : | douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculo-squelettiques, douleur des extrémités |
| Affections du rein et des voies urinaires | |
| Peu fréquent : | insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine |
| Rare : | acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle |
| Affections des organes de reproduction et du sein | |
| Peu fréquent : | troubles menstruels |
| Rare : | douleur mammaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Fréquent : | pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue |
| Peu fréquent : | œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, intolérance au médicament, sensation de nervosité, inflammation des muqueuses |
| Rare : | œdème de la langue, œdème facial |
| Investigations | |
| Peu fréquent : | modifications des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale |

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

§ Voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Depuis la commercialisation de la suspension buvable de posaconazole, des cas d'atteinte hépatique sévère avec décès du patient ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, Dérivés de triazole et de tétrazole , code ATC : J02AC04

Mécanisme d'action

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

Microbiologie

Le posaconazole est actif *in vitro* contre les micro-organismes suivants : les espèces *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida species* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, et les espèces *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*. Les données microbiologiques suggèrent que le posaconazole est actif contre *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*, néanmoins, les données cliniques sont actuellement trop limitées pour évaluer l'efficacité du posaconazole sur ces agents pathogènes.

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

Résistance

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

Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces

d'*Aspergillus*.

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

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

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

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

Concentrations critiques

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

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

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

Association avec d'autres médicaments antifongiques

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

Expérience clinique

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

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

Les patients ont été traités par posaconazole (n = 288) solution à diluer pour perfusion ou comprimés administré à une dose de 300 mg par jour (deux fois par jour le Jour 1). Les patients recevant le comparateur étaient traités par voriconazole (n =287) administré par voie intraveineuse à une dose de 6 mg/kg deux fois par jour le Jour 1 suivi de 4 mg/kg deux fois par jour, ou par voie orale à une dose de 300 mg deux fois par jour le Jour 1 suivi de 200 mg deux fois par jour. La durée médiane de traitement était de 67 jours (posaconazole) et de 64 jours (voriconazole).

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

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

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

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

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

| Population | Posaconazole | | Voriconazole | | Différence* (IC 95 %) |
|---|--------------|------------|--------------|------------|-----------------------|
| | N | Succès (%) | N | Succès (%) | |
| Réponse clinique globale dans la population FAS à la semaine 6 | 163 | 73 (44,8) | 171 | 78 (45,6) | -0,6 % (-11,2 – 10,1) |
| Réponse clinique globale dans la population FAS à la semaine 12 | 163 | 69 (42,3) | 171 | 79 (46,2) | -3,4 % (-13,9 – 7,1) |

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

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

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

La population de patients comprenait : 1) des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant récemment reçu une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative, ou 2) des patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention ou du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Deux groupes recevant des doses différentes ont été évalués : 200 mg deux fois par jour le premier jour, puis 200 mg une fois par jour les jours suivants (Partie 1A) et 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants (Partie 1B et Partie 2).

Les séries d'échantillons pour les études pharmacocinétiques ont été prélevées le premier jour et à l'état d'équilibre le 8^{ème} jour, pour tous les sujets de la Partie 1 et pour un sous-groupe de la Partie 2.

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

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

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

| | Posaconazole en comprimé | Posaconazole en suspension buvable | | |
|---|---|---|---|---|
| | Prophylaxie dans la LMA et la GCSH Etude 5615 | Prophylaxie dans la GVHD Etude 316 | Prophylaxie dans la neutropénie Etude 1899 | Traitement de l'aspergillose invasive Etude 0041 |
| | 300 mg 1 fois par jour (300 mg 2 fois par jour le premier jour)* | 200 mg 3 fois par jour | 200 mg 3 fois par jour | 200 mg 4 fois par jour (hospitalisation) puis 400 mg 2 fois par jour |
| Quartile | Valeurs extrêmes pC_{moy} (ng/mL) | Valeurs extrêmes C_{moy} (ng/mL) | Valeurs extrêmes C_{moy} (ng/mL) | Valeurs extrêmes C_{moy} (ng/mL) |
| Q1 | 442 – 1 223 | 22 - 557 | 90 - 322 | 55 - 277 |
| Q2 | 1 240 – 1 710 | 557 - 915 | 322 - 490 | 290 - 544 |
| Q3 | 1 719 – 2 291 | 915 – 1 563 | 490 - 734 | 550 - 861 |
| Q4 | 2 304 – 9 523 | 1 563 – 3 650 | 734 – 2 200 | 877 – 2 010 |
| <p>pC_{moy} : prédiction de la C_{moy} C_{moy} = concentration moyenne mesurée à l'état d'équilibre *20 patients ont reçu 200 mg 1 fois par jour (200 mg 2 fois par jour le premier jour)</p> | | | | |

Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole Aspergillose invasive

La suspension buvable de posaconazole, à la dose de 800 mg/jour en doses fractionnées, a été évaluée pour le traitement des aspergilloses invasives chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B (formulations liposomales comprises) ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces traitements chez des patients traités en dernière ligne (étude 0041). Les résultats cliniques ont été comparés avec ceux d'un groupe contrôle externe issu d'une revue rétrospective de dossiers médicaux. Le groupe contrôle externe a inclus 86 patients traités avec les molécules disponibles (comme ci-dessus) principalement en même temps et sur les mêmes sites que les patients traités par le posaconazole. La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires au traitement antérieur, à la fois dans le groupe posaconazole (88 %) et dans le groupe contrôle externe (79 %).

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

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

| | Suspension buvable de posaconazole | | Groupe contrôle externe | |
|--|---|--------|--------------------------------|--------|
| Réponse globale | 45/107 (42 %) | | 22/86 (26 %) | |
| Succès par espèce | | | | |
| Toutes espèces confirmées mycologiquement | 34/76 | (45 %) | 19/74 | (26 %) |
| Espèces d' <i>Aspergillus</i> ¹ | | | | |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 | (41 %) | 12/34 | (35 %) |

| | | | | |
|-------------------|-------|--------|------|--------|
| <i>A. flavus</i> | 10/19 | (53 %) | 3/16 | (19 %) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 | (29 %) | 2/13 | (15 %) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 | (60 %) | 2/7 | (29 %) |

¹ Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

Espèces de *Fusarium*

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

Chromoblastomycose/Mycétome

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

Coccidioïdomycose

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

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

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

L'étude 316 était randomisée, en double-aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) *versus* des gélules de fluconazole (400 mg une fois par jour) chez les receveurs allogéniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à 16 semaines après randomisation, incidence évaluée en aveugle par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement (de la première à la dernière prise du médicament étudié + 7 jours). La majorité (377/600, [63 %]) des patients inclus a présenté, au début de l'étude une GVH aiguë de stade 2 ou 3 ou une GVH chronique (195/600, [32,5 %]). La durée moyenne du traitement était de 80 jours pour le posaconazole et de 77 jours pour le fluconazole.

L'étude 1899 était randomisée, avec investigateur en aveugle, avec le posaconazole en suspension buvable (200 mg trois fois par jour) *versus* la suspension buvable de fluconazole (400 mg une fois par jour) ou la solution buvable d'itraconazole (200 mg deux fois par jour) chez les patients neutropéniques qui recevaient une chimiothérapie cytotoxique pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou les syndromes myélodysplasiques. Le critère principal d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables pendant la période de traitement, incidence évaluée en aveugle, par un panel d'experts externes indépendants. Un critère secondaire important d'efficacité était l'incidence d'IFIs prouvées/probables à J 100 après randomisation. La pathologie sous-jacente la plus fréquente (435/602, [72 %]) était la LMA dont le diagnostic était porté pour la première fois. La durée moyenne du traitement était de 29 jours pour le posaconazole et de 25 jours pour le fluconazole/l'itraconazole.

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

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

| Etude | Suspension buvable de posaconazole | Contrôle ^a | Valeur du p |
|--|------------------------------------|-----------------------|-------------|
| Proportion (%) de patients avec IFIs prouvées/probables | | | |
| Pendant la période de traitement^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Période d'évaluation prédéterminée^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

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

a : FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

| Etude | Suspension buvable de posaconazole | Contrôle ^a |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Proportion (%) de patients avec aspergillose prouvée/probable | | |
| Pendant la période de traitement^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Période d'évaluation prédéterminée^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

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

a : FLU/ITZ (1899) ; FLU (316).

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

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

Population pédiatrique

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

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

Seize patients âgés de 8 à 17 ans ont été traités avec 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole dans une étude portant sur les infections fongiques invasives. Selon les données disponibles sur ces 16 patients pédiatriques, le profil de sécurité d'emploi paraît être similaire au profil de sécurité d'emploi chez les patients ≥ 18 ans.

Par ailleurs, 12 patients âgés de 13 à 17 ans ont reçu 600 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en prophylaxie des infections fongiques invasives (études 316 et 1899). Le profil de sécurité d'emploi de ces patients d'un âge < 18 ans paraît similaire au profil de sécurité d'emploi observé chez les adultes. Selon les données pharmacocinétiques de 10 de ces patients pédiatriques, le profil pharmacocinétique paraît similaire à celui des patients ≥ 18 ans.

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Evaluation de l'électrocardiogramme

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

Une corrélation entre l'exposition totale du médicament divisée par la CMI (ASC/CMI) et les résultats cliniques a été observée. Le rapport critique pour les sujets avec des infections à *Aspergillus* était ~ 200 . Il est particulièrement important d'essayer de s'assurer que les taux plasmatiques maximaux soient atteints chez les patients infectés par *Aspergillus* (voir en rubriques 4.2 et 5.2 les schémas de doses recommandés).

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

Le posaconazole n'a aucun métabolite principal circulant et ses concentrations sont peu

susceptibles d'être modifiées par les inhibiteurs des enzymes CYP450. Parmi les métabolites circulants du posaconazole, la majorité est glycurono-conjugués avec seulement des quantités minimales de métabolites oxydés (CYP450 médiés). La quantité des métabolites excrétés dans les urines et les fèces représente approximativement 17 % de la dose administrée radiomarquée.

Élimination

Après administration des comprimés, le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de 29 heures (de 26 à 31 heures) et une clairance apparente moyenne variant de 7,5 à 11 L/h. Après administration de ^{14}C -posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au 6^{ème} jour à la dose de 300 mg (1 fois par jour, après deux fois par jour en dose de charge au jour 1).

Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

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

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

| Traitement | Population | C _{moy} (ng/mL) | C _{min} (ng/mL) |
|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Comprimé (à jeun) | Prophylaxie | 1 550 (874 ; 2 690) | 1 330 (667 ; 2 400) |
| | Traitement de l'aspergillose invasive | 1 780 (879 ; 3 540) | 1 490 (663 ; 3 230) |
| Solution à diluer pour perfusion | Prophylaxie | 1 890 (1 100 ; 3 150) | 1 500 (745 ; 2 660) |
| | Traitement de l'aspergillose invasive | 2 240 (1 230 ; 4 160) | 1 780 (874 ; 3 620) |

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

Enfants (< 18 ans)

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

La pharmacocinétique de la suspension buvable de posaconazole a été évaluée dans la population pédiatrique.

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

Genre

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

Personnes âgées

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

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

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

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

Origine ethnique

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

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

Poids

Le modèle pharmacocinétique de population du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé indique que la clairance du posaconazole est liée au poids. Chez les patients pesant > 120 kg, la C_{moy} est diminuée de 25 % et chez les patients pesant < 50 kg, la C_{moy} est augmentée de 19 %.

Il est donc suggéré de surveiller étroitement le développement d'une infection fongique chez les patients pesant plus de 120 kg.

Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée ($n=18$, $Cl_{Cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère ($n=6$, $Cl_{Cr} < 20$ mL/min/1,73 m²), l'ASC du posaconazole est fortement variable [> 96 % CV (coefficient de variation)] comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale [< 40 % CV]. Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

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

Insuffisance hépatique

Après une dose orale unique de 400 mg de suspension buvable de posaconazole chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), ou sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) (6 par groupe), l'ASC moyenne était de 1,3 à 1,6 fois supérieure à l'ASC des sujets du groupe contrôle qui avaient une fonction hépatique normale. Les concentrations de posaconazole libre n'ont pas été déterminées et il ne peut pas être exclu qu'il y ait une plus grande augmentation de l'exposition au posaconazole libre que les 60 % d'augmentation

observés dans l'ASC totale. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) a été prolongée d'environ 27 heures à ~43 heures dans les groupes respectifs. Aucune dose d'ajustement n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère mais il convient d'être prudent en raison du risque d'exposition plasmatique accrue.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, des effets liés à l'inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées avec le posaconazole. Des effets suppressifs surrénaux ont été observés dans des études de toxicité chez le rat et le chien à des expositions équivalentes ou supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme.

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Copolymère acide méthacrylique – acrylate d'éthyle (1:1)
Citrate de triéthyle (E1505)

Xylitol (E967)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Gallate de propyle (E310)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarylfumarate de sodium

Enrobage du comprimé

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette ou plaquette de doses unitaires perforée en Triplex (PVC/PE/PVdC)-aluminium opaque blanche sous étuis de 24 ou 96 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas de précautions particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6^a planta, Barcelona
08039 Barcelone, Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1379/001-004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
CHYPRE

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelone
ESPAGNE

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
PAYS-BAS

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
MALTE

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, POLOGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Posaconazole Accord 100 mg comprimés gastro-résistants
posaconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé gastro-résistant contient 100 mg de posaconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

24 comprimés gastro-résistants

96 comprimés gastro-résistants

24x1 comprimés gastro-résistants

96x1 comprimés gastro-résistants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

La suspension buvable de posaconazole et les comprimés de posaconazole NE sont PAS interchangeables.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Et, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelone, Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Posaconazole Accord 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTES DE DOSES UNITAIRES PERFORÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Posaconazole Accord 100 mg comprimés gastro-résistants

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Posaconazole Accord 100 mg comprimés gastro-résistants
posaconazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Posaconazole Accord 100 mg comprimés gastro-résistants posaconazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Posaconazole Accord et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Posaconazole Accord
3. Comment prendre Posaconazole Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Posaconazole Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Posaconazole Accord et dans quel cas est-il utilisé

Posaconazole Accord contient une substance active appelée posaconazole. Il appartient au groupe des médicaments appelés « antifongiques ». Il est utilisé pour prévenir et traiter différentes infections fongiques.

Ce médicament agit en tuant ou en empêchant la croissance de certains types de champignons, responsables d'infections.

Posaconazole Accord peut être utilisé chez l'adulte pour traiter les infections fongiques suivantes :

- infections dues à des champignons de la famille *Aspergillus* ;
- infections dues à des champignons de la famille *Fusarium* qui n'ont pas été améliorées au cours du traitement par l'amphotéricine B ou quand l'amphotéricine B a dû être arrêtée ;
- infections dues à des champignons qui entraînent des maladies appelées « chromoblastomycose » et « mycétome » qui n'ont pas été améliorées au cours du traitement avec l'itraconazole ou lorsque l'itraconazole a dû être arrêté ;
- infections dues à un champignon appelé *Coccidioides* qui n'ont pas été améliorées au cours du traitement avec un ou plusieurs médicaments tels que l'amphotéricine B, l'itraconazole ou le fluconazole ou lorsque ces médicaments ont dû être arrêtés.

Ce médicament peut également être utilisé pour prévenir les infections fongiques chez des adultes à haut risque de développer une infection fongique, tels que :

- les patients dont le système immunitaire est affaibli par une chimiothérapie pour une « leucémie myéloïde aiguë » (LMA) ou un « syndrome myélodysplasique » (SMD)
- les patients sous « traitement immunosuppresseur à haute dose » après une « greffe de cellules souches hématopoïétiques » (GCSH).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Posaconazole Accord

Ne prenez jamais Posaconazole Accord si :

- vous êtes allergique au posaconazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce

- médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- vous prenez : de la terfénaire, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine, de la quinidine, tout médicament contenant des « alcaloïdes de l'ergot de seigle » tel que l'ergotamine ou la dihydroergotamine, ou une « statine » telle que la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine.
- si vous venez de commencer à prendre du vénétoclax ou si votre dose de vénétoclax est augmentée progressivement dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Ne prenez pas Posaconazole Accord si l'un de ces cas vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Posaconazole Accord.

Consultez la rubrique « Autres médicaments et Posaconazole Accord » ci-dessous pour plus d'informations y compris des informations sur les autres médicaments pouvant interagir avec Posaconazole Accord.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Posaconazole Accord si vous :

- avez eu une réaction allergique à un autre médicament antifongique, tel que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou le voriconazole ;
- avez ou avez déjà eu des problèmes de foie. Vous pouvez avoir besoin de dosages sanguins pendant que vous prenez ce médicament ;
- développez une diarrhée sévère ou des vomissements, car ces symptômes peuvent limiter l'efficacité de ce médicament ;
- avez un tracé anormal du rythme cardiaque (ECG) indiquant un problème appelé allongement de l'intervalle QTc ;
- avez une faiblesse du muscle cardiaque ou une insuffisance cardiaque ;
- avez un rythme cardiaque très lent ;
- avez un trouble du rythme cardiaque ;
- avez une anomalie des quantités de potassium, magnésium ou calcium dans votre sang ;
- prenez de la vincristine, de la vinblastine et d'autres « vinca-alcaloïdes » (médicaments utilisés pour traiter un cancer).
- prenez du vénétoclax (un médicament utilisé pour traiter un cancer).

Si l'un de ces cas vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Posaconazole Accord.

Si vous développez une diarrhée sévère ou des vomissements (mal au cœur) en prenant Posaconazole Accord, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère immédiatement, car cela pourrait l'empêcher d'agir correctement. Voir rubrique 4 pour plus d'informations.

Enfants

Posaconazole Accord ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents (âgés de 17 ans et plus jeunes).

Autres médicaments et Posaconazole Accord

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Posaconazole Accord si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- la terfénaire (utilisée pour traiter les allergies).
- l'astémizole (utilisé pour traiter les allergies).
- le cisapride (utilisé pour traiter les problèmes d'estomac).
- le pimozide (utilisé pour traiter les symptômes de la maladie de Gilles de la Tourette et de troubles mentaux).
- l'halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme).

- la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque).

Posaconazole Accord peut augmenter la quantité de ces médicaments dans le sang, ce qui peut provoquer des troubles très graves de votre rythme cardiaque

- tout médicament contenant des « alcaloïdes de l'ergot de seigle » tel que l'ergotamine ou la dihydroergotamine utilisées dans le traitement de la migraine. Posaconazole Accord peut augmenter la quantité de ces médicaments dans le sang, ce qui peut provoquer une diminution importante du débit sanguin vers vos doigts ou orteils et entraîner des séquelles.
- une « statine » telle que la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- le vénétoclax lorsqu'il est utilisé en début de traitement d'un type de cancer, la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Ne prenez pas Posaconazole Accord si l'un de ces cas vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Autres médicaments

Veillez regarder la liste des médicaments ci-dessus qui ne doivent pas être pris pendant que vous prenez Posaconazole Accord. En plus des médicaments cités ci-dessus, d'autres médicaments présentent un risque de troubles du rythme qui peut être augmenté s'ils sont pris avec Posaconazole Accord. Assurez-vous d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (prescrits ou non prescrits).

Certains médicaments peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de Posaconazole Accord en augmentant la quantité de Posaconazole Accord dans le sang.

Les médicaments suivants pourraient diminuer l'efficacité de Posaconazole Accord en diminuant la quantité de Posaconazole Accord dans le sang :

- la rifabutine et la rifampicine (utilisées pour traiter certaines infections). Si vous prenez déjà de la rifabutine, vous devrez effectuer un test sanguin et surveiller l'apparition de certains effets indésirables liés à la rifabutine.
- certains médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les crises d'épilepsie, notamment la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la primidone.
- l'éfavirenz et le fosamprénavir, utilisés pour traiter l'infection induite par le VIH.

Posaconazole Accord peut potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables de quelques autres médicaments en augmentant la quantité de ces médicaments dans le sang. Ces médicaments comprennent :

- la vincristine, la vinblastine et d'autres « vinca-alcaloïdes » (utilisés pour traiter un cancer).
- le vénétoclax (utilisé pour traiter un cancer)
- la ciclosporine (utilisée pendant ou après les greffes).
- le tacrolimus et le sirolimus (utilisés pendant ou après les greffes).
- la rifabutine (utilisée pour traiter certaines infections).
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection induite par le VIH appelés inhibiteurs de protéase (y compris le lopinavir et l'atazanavir qui sont donnés avec le ritonavir).
- le midazolam, le triazolam, l'alprazolam ou d'autres « benzodiazépines » (utilisés comme sédatifs ou décontractants musculaires).
- le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine, la nisoldipine ou d'autres « inhibiteurs de canaux calciques » (utilisés pour traiter l'hypertension).
- la digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque).
- le glipizide ou d'autres « sulfonyles » (utilisées pour réduire les taux élevés de sucre dans le sang).
- l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), aussi appelé trétinoïne (utilisé pour traiter certains cancers du sang).

Si l'un de ces cas vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Posaconazole Accord.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes ou pensez être enceinte, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Posaconazole Accord.

Ne prenez pas Posaconazole Accord si vous êtes enceinte à moins que votre médecin ne vous l'ait conseillé.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une contraception efficace pendant que vous prenez ce médicament. Contactez votre médecin immédiatement si vous tombez enceinte pendant le traitement par Posaconazole Accord.

N'allaitez pas pendant le traitement par Posaconazole Accord, car de petites quantités peuvent passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez avoir une sensation de vertige, de somnolence, ou avoir une vision floue en prenant Posaconazole Accord, ce qui peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Si tel est le cas, ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils ou de machines, et contactez votre médecin.

Posaconazole Accord contient du sodium

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

3. Comment prendre Posaconazole Accord

Ne remplacez pas Posaconazole Accord comprimés par la suspension buvable de posaconazole, et inversement, sans en parler à votre médecin ou votre pharmacien, car cela peut entraîner un manque d'efficacité ou un risque accru d'effets indésirables.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Combien en prendre

La dose recommandée est de 300 mg (trois comprimés de 100 mg) deux fois par jour le 1^{er} jour, puis de 300 mg (trois comprimés de 100 mg) une fois par jour, les jours suivants.

La durée du traitement peut dépendre de la nature de l'infection que vous avez et peut être adaptée au cas par cas par votre médecin. N'adaptez pas votre dose ou ne changez pas votre traitement vous-même avant d'avoir consulté votre médecin.

Prendre ce médicament

- Avaler le comprimé en entier avec de l'eau.
- Ne pas écraser, mâcher, couper ou dissoudre le comprimé.
- Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliment.

Si vous avez pris plus de Posaconazole Accord que vous n'auriez dû

Si vous pensez que vous pourriez avoir pris trop de Posaconazole Accord, parlez-en à un médecin ou allez directement à l'hôpital.

Si vous oubliez de prendre Posaconazole Accord

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez.
- Si toutefois le moment de la prochaine prise est proche, sautez la dose oubliée et revenez à

- vosre rythme de prise habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- nausée ou vomissements (envie de vomir ou mal au cœur), diarrhée ;
- signes de problèmes du foie – ceux-ci incluent un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines inhabituellement foncées ou des selles inhabituellement claires, sensation de malaise sans raison, des problèmes d'estomac, une perte d'appétit ou une fatigue ou faiblesse inhabituelles, une augmentation des enzymes du foie mise en évidence dans des tests sanguins ;
- réaction allergique.

Autres effets indésirables

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquent : les effets indésirables suivants peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- changement du taux de sel contenu dans votre sang, mis en évidence dans des tests sanguins – les signes incluent une sensation de confusion ou de faiblesse ;
- sensations anormales sur la peau telles qu'engourdissement, picotement, démangeaisons, chair de poule, piqûre ou brûlure ;
- mal de tête ;
- faibles niveaux de potassium – mis en évidence dans des tests sanguins ;
- faibles niveaux de magnésium - mis en évidence dans des tests sanguins ;
- pression sanguine élevée ;
- perte d'appétit, douleur à l'estomac ou estomac dérangé, flatulence, bouche sèche, changement du goût ;
- brûlures d'estomac (sensation de brûlure dans la poitrine qui remonte vers la gorge) ;
- faibles niveaux d'un type de globules blancs appelés « neutrophiles » (neutropénie) – ceci peut augmenter le risque d'infections et être mis en évidence dans des tests sanguins ;
- fièvre ;
- sensation de faiblesse, d'étourdissement, de fatigue ou d'envie de dormir ;
- éruption cutanée ;
- démangeaisons ;
- constipation ;
- gêne rectale.

Peu fréquent : les effets indésirables suivants peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- anémie - les signes incluent des maux de tête, une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, un essoufflement ou une pâleur et un niveau bas d'hémoglobine mis en évidence dans des tests sanguins ;
- faible quantité de plaquettes (thrombocytopenie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut provoquer un saignement ;
- faible quantité d'un type de globules blancs appelés « leucocytes » (leucopénie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut favoriser le risque d'infection ;

- quantité élevée d'un type de globules blancs appelés « éosinophiles » (éosinophilie) – ceci peut arriver si vous avez une inflammation ;
- inflammation des vaisseaux sanguins ;
- problèmes du rythme cardiaque ;
- crise d'épilepsie (convulsions) ;
- lésions nerveuses (neuropathie) ;
- rythme cardiaque anormal – visible sur les tracés lors d'un examen du cœur (ECG), palpitations, battements du cœur lents ou rapides, pression artérielle élevée ou faible ;
- pression artérielle faible ;
- inflammation du pancréas (pancréatite) – ceci peut provoquer une douleur sévère à l'estomac ;
- interruption de l'apport d'oxygène à la rate (infarctus splénique) – ceci peut provoquer une douleur sévère au ventre ;
- problèmes rénaux sévères – les signes incluent une quantité anormalement faible ou élevée d'urine, une couleur inhabituelle de l'urine ;
- quantité élevée de créatinine dans le sang – mise en évidence dans des tests sanguins ;
- toux, hoquet ;
- saignements de nez ;
- douleur sévère aiguë dans la poitrine lors de l'inspiration (douleur pleurale) ;
- gonflement des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie) ;
- sensation de sensibilité réduite, notamment celle de la peau ;
- tremblement ;
- quantité élevée ou faible de sucre dans le sang ;
- vision trouble, sensibilité à la lumière ;
- perte de cheveux (alopécie) ;
- ulcères de la bouche ;
- frissons, sensation générale de n'être pas bien ;
- douleur, douleur dorsale ou cervicale et douleurs des bras ou des jambes ;
- rétention d'eau (œdème) ;
- problèmes menstruels (saignements vaginaux anormaux) ;
- incapacité à dormir (insomnie) ;
- être complètement ou partiellement incapable de parler ;
- gonflement de la bouche ;
- rêves anormaux ou difficultés à s'endormir ;
- problème de coordination ou d'équilibre ;
- inflammation des muqueuses ;
- nez bouché ;
- difficulté à respirer ;
- douleur à la poitrine ;
- sensation de ballonnement ;
- nausée modérée à sévère, vomissement, crampes et diarrhée, généralement causées par un virus, douleur au ventre ;
- éructation ;
- sensation de nervosité.

Rare : les effets indésirables suivants peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- pneumonie – les signes incluent sensation d'essoufflement et production d'expectoration de couleur anormale ;
- pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension pulmonaire), ceci peut entraîner des lésions graves à vos poumons et à votre cœur ;
- troubles sanguins tels que coagulation sanguine inhabituelle ou saignement prolongé ;
- réactions allergiques sévères, comprenant éruptions bulleuses étendues et desquamation de la peau ;
- problèmes mentaux tels qu'hallucinations auditives et visuelles ;
- évanouissements ;
- avoir des difficultés à réfléchir ou à parler, avoir des mouvements saccadés involontaires, notamment de vos mains ;

- accident vasculaire cérébral – les signes incluent douleur, faiblesse, engourdissements ou picotements dans les membres ;
- avoir une tache aveugle ou foncée dans votre champ visuel ;
- insuffisance cardiaque ou crise cardiaque qui peut provoquer un arrêt des battements du cœur et le décès, troubles du rythme cardiaque, avec mort subite ;
- caillots de sang dans vos jambes (thrombose veineuse profonde) – les signes incluent douleur intense ou gonflement des jambes ;
- caillots de sang dans vos poumons (embolie pulmonaire) – les signes incluent sensation d’essoufflement ou de douleur à la respiration ;
- saignements dans votre estomac ou votre intestin – les signes incluent vomissements de sang ou présence de sang dans vos selles ;
- obstruction de l’intestin (occlusion intestinale) particulièrement dans « l’iléon ». L’obstruction empêche le contenu de l’intestin de passer dans la partie plus basse de votre intestin – les signes incluent sensation de ballonnements, vomissements, constipation sévère, perte d’appétit et crampes ;
- « syndrome urémique hémolytique » : quand les globules rouges sont détruits (hémolyse) ce qui peut se produire avec ou sans insuffisance rénale ;
- « pancytopenie », faible quantité de toutes les cellules sanguines (globules rouges et globules blancs et plaquettes) mis en évidence dans des tests sanguins ;
- grandes taches violacées sur la peau (purpura thrombotique thrombocytopénique) ;
- gonflement du visage ou de la langue ;
- dépression ;
- vision double ;
- douleur au sein ;
- mauvais fonctionnement de la glande surrénale – ceci peut provoquer faiblesse, fatigue, manque d’appétit, décoloration de la peau ;
- mauvais fonctionnement de l’hypophyse – ceci peut entraîner une diminution des taux sanguins de certaines hormones participant au fonctionnement des organes génitaux masculins et féminins ;
- problèmes d’audition.
- pseudoaldostéronisme, ceci entraînant une pression artérielle élevée associée à un faible taux de potassium (mis en évidence dans des tests sanguins).

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- certains patients ont également rapporté une sensation de confusion après avoir pris Posaconazole Accord.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez un des effets indésirables listés ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Posaconazole Accord

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette ou la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à

protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Posaconazole Accord

La substance active de Posaconazole Accord est le posaconazole. Chaque comprimé contient 100 mg de posaconazole.

Les autres composants sont : copolymère (1:1) acide méthacrylique-acrylate d'éthyle, citrate triéthylique (E1505), xylitol (E967), hydroxypropyl cellulose (E463), gallate de propyle (E310), cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarylfumarate de sodium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172)..

Qu'est-ce que Posaconazole Accord et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés gastro-résistants de Posaconazole Accord sont de forme oblongue avec un enrobage jaune, font approximativement 17,5 mm de long et 6,7 mm de large, gravés « 100P » sur une face et sans inscription sur l'autre face, conditionnés en plaquettes de doses unitaires perforées sous étuis de 24 ou 96 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta, Barcelona
08039 Barcelone
Espagne

Fabricant

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Chypre

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
Barcelone, 08040
Espagne

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malte

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Pologne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.