

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Posaconazole SP 40 mg/ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de posaconazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Posaconazole SP est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :

- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
- Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B ;
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole ;
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments ;
- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

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.

Posaconazole SP est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

- Patients recevant une chimiothérapie d'induction- et de consolidation 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.

La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Dose recommandée selon l'indication

Indication	Dose et durée du traitement
Infections Fongiques Invasives réfractaires / Patients intolérants avec Infections Fongiques Invasives	400 mg (10 ml) deux fois par jour. Chez les patients qui ne peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel, Posaconazole SP doit être administré à la dose de 200 mg (5 ml) quatre fois par jour. 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.
Candidoses oropharyngées	Dose de charge de 200 mg (5 ml) une fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 ml) une fois par jour pendant 13 jours. Chaque dose de Posaconazole SP doit être administrée avec un repas, ou avec un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.
Prophylaxie des Infections Fongiques Invasives	200 mg (5 ml) trois fois par jour. Chaque dose de Posaconazole SP doit être administrée avec un repas, ou avec un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante. 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 SP 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 .

Les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients présentant un dysfonctionnement gastro-intestinal grave (telle que diarrhée grave). Les patients présentant une diarrhée grave ou des vomissements doivent être étroitement surveillés pour la survenue d'infections fongiques sous prophylaxie.

La suspension buvable doit être bien agitée avant utilisation.

Utilisation chez l'insuffisant rénal : 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).

Utilisation chez l'insuffisant hépatique : Les données de pharmacocinétique sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique ; par conséquent, aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut être faite. Chez les quelques patients étudiés ayant une insuffisance hépatique, il y a eu une augmentation de l'exposition et de la demi-vie avec une diminution de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Utilisation chez l'enfant : la sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aussi, l'utilisation du posaconazole n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

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

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

Administration concomitante avec les substrats du CYP3A4 (terfénadine, 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).

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 Posaconazole SP est prescrit à des patients ayant une hypersensibilité aux autres azolés.

Toxicité hépatique : Des réactions hépatiques (e.g. 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 sévère. Chez ces patients, la demi-vie d'élimination prolongée peut mener à une exposition accrue.

Surveillance de la fonction hépatique : L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par Posaconazole SP 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 de Posaconazole SP 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. Posaconazole SP 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). Posaconazole SP 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.

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).

Rifabutine : 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).

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

Ce médicament contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 ml de suspension. Les patients présentant une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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 (e.g. vérapamil, ciclosporine, quinidine, clarithromycine, érythromycine, etc.) ou les inducteurs (e.g. rifampicine, rifabutine, certains anticonvulsivants, etc.) de ces voies d'élimination peuvent respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de posaconazole.

Rifabutine (300 mg une fois par jour) : La rifabutine 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 (e.g. 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 (400 mg une fois par jour) : L'éfavirenz a diminué la C_{max} et l'ASC du posaconazole de 45 % et 50 %, respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de l'éfavirenz doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Phénytoïne (200 mg une fois par jour) : La phénytoïne 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 (e.g. carbamazépine, phénobarbital, primidone) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru.

Antagonistes des récepteurs H_2 et inhibiteurs de la pompe à proton : Les concentrations plasmatiques de posaconazole (C_{max} et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la cimétidine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. L'effet d'autres antagonistes des récepteurs H_2 (e.g. famotidine, ranitidine) et inhibiteurs de la pompe à proton (e.g. oméprazole) pouvant supprimer l'acidité gastrique pendant plusieurs heures n'a pas été étudié sur les concentrations plasmatiques de posaconazole, mais une diminution de la biodisponibilité peut survenir d'où la nécessité d'éviter si possible l'administration concomitante.

Effets du posaconazole sur d'autres médicaments :

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. La coadministration 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 des 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 reçu 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 la coadministration avec le posaconazole sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 peut également varier chez un même patient, à moins que le posaconazole ne soit administré d'une manière strictement standardisée avec la nourriture, la nourriture ayant un effet important sur l'exposition au posaconazole (voir rubrique 5.2).

Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4) : L'administration concomitante du posaconazole et de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, du pimozide, de l'halofantrine ou de la quinidine est contre-indiquée. L'administration concomitante peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant un allongement du QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.3).

Alcaloïdes de l'ergot de seigle : Le posaconazole est susceptible d'augmenter les concentrations 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 (e.g. 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 : Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des Vinca alcaloïdes (e.g. vincristine et vinblastine), qui peuvent entraîner une neurotoxicité. Par conséquent, l'utilisation concomitante du posaconazole et de Vinca alcaloïdes doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru. S'ils sont administrés simultanément, il est alors recommandé d'envisager une adaptation posologique des Vinca alcaloïdes.

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 (e.g. uvéite) est recommandée.

Ciclosporine : Chez des transplantés cardiaques aux doses stables de ciclosporine, le 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 (e.g. d'environ trois quarts de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de ciclosporine doivent être surveillées étroitement pendant l'administration concomitante 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 (e.g. d'environ un tiers de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant l'administration concomitante jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Sirolimus : L'administration de doses répétées de posaconazole oral (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 devrait être variable du fait de l'exposition variable au posaconazole chez les patients. La coadministration 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 la coadministration avec le posaconazole. Par conséquent, les concentrations minimales de sirolimus qui sont comprises dans la marge thérapeutique habituelle peuvent résulter en des taux thérapeutiques inférieurs. Aussi, les concentrations minimales se situant 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 biopsies des tissus.

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 la coadministration du posaconazole oral (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 la coadministration du posaconazole oral (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 associée 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 la coadministration avec le posaconazole.

Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4 : Dans une étude chez les volontaires sains, le posaconazole (200 mg une fois par jour pendant 10 jours) a augmenté l'exposition (ASC) du midazolam IV (0,05 mg/kg) de 83 %. Dans une autre étude chez les volontaires sains, l'administration de doses répétées de posaconazole oral (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam IV (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 ; le posaconazole 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours a augmenté la C_{max} et l'ASC du midazolam IV 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, le posaconazole oral (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).

Inhibiteurs de canaux calciques métabolisés par le CYP3A4 (e.g. diltiazem, vérapamil, nifédipine, nisoldipine) : une surveillance fréquente des événements 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.

4.6 Grossesse et allaitement

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.

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

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

Les effets du posaconazole sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi du posaconazole 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 incluaient nausée, vomissement, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine.

Tableau 2. Effets indésirables liés au traitement (EILTs) par classe d'organe et par fréquence <i>Fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000)</i>	
Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquent : Peu fréquent : Rare :	neutropénie thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie
Affections du système immunitaire Peu fréquent : Rare :	réaction allergique réaction d'hypersensibilité
Affections endocriniennes Rare :	insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines
Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent : Peu fréquent :	déséquilibre électrolytique, anorexie hyperglycémie
Affections psychiatriques Rare :	troubles psychotiques, dépression

Affections du système nerveux Fréquent : Peu fréquent : Rare :	paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
Affections oculaires Peu fréquent : Rare :	vision trouble diplopie, scotome
Affections de l'oreille et du labyrinthe Rare :	baisse de l'audition
Affections cardiaques Peu fréquent : Rare :	syndrome du QT long [§] , électrocardiogramme anormal [§] , palpitations torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Affections vasculaires Peu fréquent : Rare :	hypertension, hypotension embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare :	hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
Affections gastro-intestinales Fréquent : Peu fréquent : Rare :	vomissement, nausée, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence pancréatite hémorragie gastro-intestinale, iléus
Affections hépatobiliaires Fréquent : Peu fréquent : Rare :	élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés) lésion hépato-cellulaire*, hépatite, jaunisse, hépatomégalie insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, cholestase, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Peu fréquent : Rare :	rash ulcération buccale, alopecie syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent :	douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent : Rare :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent : Rare :	troubles menstruels douleur mammaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
Peu fréquent :	œdème, douleurs, frissons, malaise
Rare :	œdème de la langue, œdème facial
Investigations	
Peu fréquent :	modifications des taux de médicaments

[§] Voir rubrique 4.4.

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

4.9 Surdosage

Pendant les essais cliniques, les patients qui ont reçu des doses de posaconazole 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 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique - dérivés triazolés,
code ATC : J02A C04

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.

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.

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.

Relations pharmacocinétiques / pharmacodynamiques

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 des sujets ayant des infections à *Aspergillus* était ~200. Il est particulièrement important de s'assurer que les taux plasmatiques maximaux soient atteints chez les patients infectés par *Aspergillus* (voir rubriques 4.2 et 5.2 sur les schémas de doses recommandées et les effets de la nourriture sur l'absorption).

Expérience clinique

Aspergillose invasive

Le posaconazole par voie orale, à la dose de 800 mg/jour en doses fractionnées, a été évalué 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. 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 3, 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 3. Efficacité globale du posaconazole à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive en comparaison avec le groupe contrôle externe

	Posaconazole	Groupe contrôle externe
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Succès par espèce		
Toutes espèces confirmées mycologiquement		
Espèces d' <i>Aspergillus</i> ¹		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

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 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 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 posaconazole en doses fractionnées pendant 296 jours (médiane) et jusqu'à 460 jours.

¹ Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

Traitement de la candidose oropharyngée sensible aux azolés

Une étude randomisée contrôlée, avec investigateur en aveugle, a été menée chez des patients infectés par le VIH présentant une candidose oropharyngée sensible aux azolés (chez la plupart des patients, *C. albicans* avait été isolé à l'inclusion). Le critère principal d'efficacité était le taux de succès clinique (défini comme guérison ou amélioration) après 14 jours de traitement. Des patients ont été traités avec la suspension buvable de posaconazole ou de fluconazole (le posaconazole et le fluconazole ont été administrés aux doses suivantes : 100 mg deux fois par jour le premier jour suivi de 100 mg une fois par jour pendant 13 jours).

Les taux de réponse cliniques de cette étude sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous. Cette étude montre que le posaconazole est non-inférieur au fluconazole sur les taux de succès cliniques à J 14 ainsi que 4 semaines après la fin du traitement.

Tableau 4. Taux de succès cliniques dans les candidoses oropharyngées

Critère d'évaluation	Posaconazole	Fluconazole
Taux de succès clinique à J 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Taux de succès clinique 4 semaines après la fin du traitement	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Le taux de succès clinique a été défini comme le nombre de cas présentant une réponse clinique (guérison ou amélioration) divisé par le nombre total de cas pris en compte dans l'analyse.

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 J100 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 5 et 6 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 5. Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

Etude	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)	0,0034
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 J100 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 6. Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

Etude	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 J100 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).

Utilisation en pédiatrie

Seize patients âgés de 8 à 17 ans ont été traités avec 800 mg/jour 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 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 \geq 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 ECGs multiples collectés sur une période de 12 heures à des intervalles pré-définis ont été réalisés avant et pendant l'administration 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

Absorption

Le posaconazole est absorbé avec un t_{max} médian de 3 heures (chez les patients alimentés). La pharmacocinétique du posaconazole est linéaire suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples jusqu'à 800 mg lorsque le traitement est administré avec un repas riche en graisse. Il n'a pas été observé d'augmentation supplémentaire de l'exposition à des doses journalières supérieures à 800 mg chez des patients et des volontaires sains. A jeun, l'ASC a augmenté en moindre proportion au-delà de la dose de 200 mg. Chez les volontaires sains à jeun, le fractionnement de la dose journalière totale (800 mg) à 200 mg par jour en quatre fois comparé à 400 mg par jour en deux fois, a montré une augmentation de l'exposition du posaconazole de 58 % sur 48 heures.

Effet de la nourriture sur l'absorption orale chez les volontaires sains

L'ASC du posaconazole est environ 2,6 fois supérieure quand il est administré avec un repas pauvre en graisses ou un complément nutritionnel (14 grammes de graisse) et 4 fois supérieure quand il est administré avec un repas riche en graisse (~ 50 grammes de graisse) par rapport à une administration à jeun. Le posaconazole doit être administré avec la nourriture ou un complément nutritionnel (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le posaconazole est lentement absorbé et lentement éliminé avec un large volume apparent de distribution (1.774 l) et il est fortement lié aux protéines (> 98 %), principalement à l'albumine sérique.

Métabolisme

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.

Excrétion

Le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de 35 heures (de 20 à 66 heures). 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). L'état d'équilibre est atteint dans les 7 à 10 jours suivant l'administration en doses multiples.

Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

Enfants (< 18 ans)

Suite à l'administration de 800 mg par jour 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).

Sexe

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Une augmentation de la C_{max} (26 %) et de l'ASC (29 %) a été observée chez les sujets âgés (24 sujets ≥ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (24 sujets âgés de 18 à 45 ans). Cependant, dans les études cliniques d'efficacité, le profil de sécurité d'emploi du posaconazole entre les patients jeunes et les patients âgés était similaire.

Race

Il y a une légère diminution (16 %) de l'ASC et de la C_{max} du 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.

Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique, 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.

Insuffisance hépatique

Dans une étude avec un nombre réduit de sujets ($n=12$) ayant une insuffisance hépatique, il y a eu une augmentation de l'exposition associée à l'allongement de la demi-vie chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique (26,6 ; 35,3 et 46,1 heures respectivement pour les groupes à insuffisance légère, modérée et sévère, comparés à 22,1 heures chez les patients avec une fonction hépatique normale). Une augmentation approximative de 2 fois l'ASC à l'état d'équilibre est estimée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. En raison de données pharmacocinétiques limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le posaconazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère, la demi-vie augmentée pouvant entraîner une augmentation de l'exposition.

5.3 Données de sécurité préclinique

Comme observés 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 une exposition systémique 4,6 fois supérieure aux expositions 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 1,4 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 1,4 et 4,6 fois supérieure respectivement, à celles observées aux doses thérapeutiques.

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80
Siméthicone
Benzoate de sodium (E211)
Citrate de sodium dihydraté
Acide citrique monohydraté
Glycérol
Gomme xanthane
Glucose liquide
Dioxyde de titane (E171)
Arôme artificiel de cerise, contenant de l'alcool benzylique et du propylèneglycol
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans

Après première ouverture : 4 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

105 ml de suspension buvable dans un flacon de 123 ml (verre ambre de type IV) fermé par un bouchon en plastique sécurité enfant (polypropylène) et une cuillère-mesure (polystyrène) avec 2 graduations : 2,5 ml et 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/05/321/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

25 octobre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur ; 14200 Hérouville St Clair, France

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

FLACON (Boîte extérieure)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Posaconazole SP 40 mg/ml suspension buvable
posaconazole

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

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de posaconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du glucose liquide.
Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de 105 ml de suspension buvable
Cuillère-mesure

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Bien agiter avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Tout produit doit être éliminé quatre semaines après ouverture du flacon.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/321/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Posaconazole SP

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON (Etiquette du flacon)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Posaconazole SP 40 mg/ml suspension buvable
posaconazole

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

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de posaconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du glucose liquide.
Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon de 105 ml de suspension buvable
Cuillère-mesure

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Bien agiter avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Tout produit doit être éliminé quatre semaines après ouverture du flacon.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/321/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Posaconazole SP 40 mg/ml, suspension buvable posaconazole

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Posaconazole SP et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Posaconazole SP
3. Comment prendre Posaconazole SP
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Posaconazole SP
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE POSACONAZOLE SP ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Posaconazole SP appartient au groupe des médicaments appelés agents antifongiques triazolés. Ces médicaments sont utilisés pour prévenir et traiter diverses infections fongiques. Posaconazole SP agit en tuant ou en arrêtant la croissance de certains types de champignons, responsables d'infections chez l'homme.

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

- Infections dues à des champignons de la famille *Aspergillus* qui n'ont pas été améliorées au cours du traitement par des médicaments anti-fongiques tels que l'amphotéricine B ou l'itraconazole ou lorsque ces médicaments ont dû être arrêtés ;
- 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 des champignons appelés *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 ;
- Infections de la bouche ou de la gorge (connues sous le nom de « muguet ») dues à des champignons appelés *Candida*.

Posaconazole SP peut être utilisé pour prévenir les infections fongiques chez les patients dont le système immunitaire peut être affaibli par d'autres médicaments ou maladies.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE POSACONAZOLE SP

Ne prenez jamais Posaconazole SP

- si vous êtes allergique (hypersensible) au posaconazole ou à l'un des autres composants contenus dans Posaconazole SP.
- si vous prenez des médicaments qui contiennent des alcaloïdes de l'ergot de seigle (utilisés dans le traitement des migraines). Le posaconazole peut augmenter les concentrations sanguines de ces médicaments, qui peuvent conduire à une réduction très importante du flux sanguin dans certaines régions du corps.
- si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous. Le posaconazole peut augmenter les concentrations sanguines de ces médicaments, qui peuvent provoquer des troubles très graves du rythme cardiaque :
 - terféndine (utilisée pour traiter les allergies)
 - astémizole (utilisé pour traiter les allergies)
 - cisapride (utilisé pour traiter les problèmes d'estomac)
 - pimozide (utilisé pour traiter les symptômes de la maladie de Gilles de la Tourette)
 - halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
 - quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque).
- si vous prenez la simvastatine, la lovastatine, l'atorvastatine et d'autres médicaments similaires (appelés inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ou statines) qui sont utilisés pour traiter les taux élevés de cholestérol dans le sang.

Consultez la rubrique « Prise d'autres médicaments » pour plus d'informations sur les autres médicaments pouvant interagir avec Posaconazole SP.

Faites attention avec Posaconazole SP

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. En plus des médicaments cités ci-dessus qui ne doivent pas être pris avec le posaconazole en raison du risque de troubles du rythme cardiaque, il y a d'autres médicaments qui comportent un risque de troubles du rythme qui peut être plus important s'ils sont pris avec le posaconazole. Assurez-vous de prévenir votre médecin de tous les médicaments que vous prenez (prescrits ou non prescrits).

Prévenez votre médecin :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments de la famille des azolés ou des triazolés. Ceux-ci comprennent le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole.
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie. Vous pouvez avoir besoin de dosages sanguins spécifiques pendant que vous prenez Posaconazole SP.
- si vous avez des problèmes rénaux et si vous prenez des médicaments qui ont un effet sur les reins.
- si vous développez une diarrhée sévère ou des vomissements, en effet, car ces symptômes peuvent limiter l'efficacité de Posaconazole SP.
- si l'on vous a déjà dit que vous présentiez l'une des situations suivantes :
 - Un tracé anormal du rythme cardiaque (ECG) indiquant un problème appelé allongement de l'intervalle QTc
 - Une faiblesse du muscle cardiaque ou une insuffisance cardiaque
 - Un rythme cardiaque très lent
 - Un trouble du rythme cardiaque
 - Tout problème concernant les quantités de potassium, magnésium ou calcium dans votre sang.

Notez que Posaconazole SP est utilisé uniquement chez l'adulte (âgé de plus de 18 ans).

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Veillez regarder la liste ci-après des médicaments qui ne doivent pas être pris pendant que vous prenez Posaconazole SP.

Il y a d'autres médicaments qui peuvent parfois être donnés pendant que vous prenez Posaconazole SP mais une surveillance spéciale peut être nécessaire.

Certains médicaments peuvent augmenter (probablement augmenter le risque d'effets indésirables) ou diminuer (probablement entraîner un manque d'efficacité) les taux sanguins du posaconazole.

Les médicaments qui peuvent diminuer des taux sanguins de posaconazole sont :

- La rifabutine et la rifampicine (utilisées pour traiter certaines infections). Si vous êtes déjà traités avec la rifabutine, votre numération sanguine et certains effets indésirables liés à la rifabutine devront être surveillés.
- Certains médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les crises d'épilepsie, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone.
- Efavirenz, utilisé pour traiter l'infection induite par le VIH.
- Les médicaments utilisés pour diminuer l'acidité de l'estomac tels que la cimétidine et la ranitidine ou l'oméprazole et les médicaments similaires appelés les inhibiteurs de pompe à protons.

Posaconazole SP peut augmenter (probablement augmenter le risque d'effets indésirables) les taux sanguins de quelques autres médicaments. Ceux-ci incluent :

- Vincristine, vinblastine et d'autres alcaloïdes de vinea (utilisés pour traiter le cancer)
- Ciclosporine (utilisée dans la chirurgie des greffes)
- Tacrolimus et sirolimus (utilisés dans la chirurgie des greffes)
- Rifabutine (utilisée pour traiter certaines infections)
- Médicaments utilisés pour traiter l'infection induite par le VIH appelés inhibiteurs de protéase (y compris lopinavir et atazanavir, qui sont donnés avec le ritonavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)
- Midazolam, triazolam, alprazolam et quelques médicaments similaires appelés benzodiazépines (utilisés comme sédatifs ou décontractants musculaires)
- Diltiazem, vérapamil, nifédipine, nisoldipine et certains autres médicaments appelés inhibiteurs de canaux calciques (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque)
- Sulfonylurées tel que le glipizide (utilisées pour réduire les taux élevés de sucre dans le sang).

Aliments et boissons

Chaque dose de Posaconazole SP doit être prise avec de la nourriture, et si vous ne pouvez pas tolérer la nourriture, avec un complément nutritionnel, pour améliorer l'absorption orale. Consultez la rubrique 3 de cette notice pour plus d'information sur comment prendre cette suspension.

Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin si vous êtes ou pensez être enceinte avant que vous ne commenciez à prendre Posaconazole SP. Ne prenez pas Posaconazole SP pendant la grossesse à moins que votre médecin ne vous l'ait conseillé. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant que vous prenez Posaconazole SP si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants. Contactez votre médecin immédiatement si vous tombez enceinte pendant le traitement par Posaconazole SP.

N'allaitez pas pendant le traitement par Posaconazole SP.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune information n'indique que Posaconazole SP pourrait affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Veuillez informer votre médecin si vous constatez des effets qui pourraient vous

causer des problèmes en cas de conduite de véhicules ou utilisation de machines tels que somnolence ou vision trouble.

Informations importantes concernant certains composants de Posaconazole SP

Posaconazole SP contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 ml de suspension. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous souffrez de malabsorption du glucose-galactose et vous devez noter cette quantité de glucose en cas de surveillance de l'apport en sucre, qu'elle qu'en soit la raison.

3. COMMENT PRENDRE POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP doit seulement être utilisé comme indiqué par votre médecin. Votre médecin surveillera votre réponse au traitement et votre état afin de déterminer la durée de votre traitement et si une modification doit être apportée à votre dose quotidienne.

Indication	Posologie
Traitement des infections fongiques réfractaires	Prendre 400 mg (deux cuillerées de 5 ml) de suspension deux fois par jour avec un repas ou avec un complément nutritionnel si vous ne pouvez tolérer la nourriture. Si vous ne pouvez pas tolérer la prise de repas ou de supplément nutritionnel, votre médecin vous demandera de prendre 200 mg (une cuillerée de 5 ml) quatre fois par jour.
Traitement initial du muguet	Le premier jour du traitement prendre 200 mg (une cuillerée de 5 ml) une fois. Après le premier jour, prendre 100 mg (2,5 ml) une fois par jour avec un repas ou un complément nutritionnel si vous ne pouvez tolérer la nourriture.
Prévention des infections fongiques graves	Prendre 200 mg (une cuillerée de 5 ml) trois fois par jour avec un repas ou un complément nutritionnel si vous ne pouvez tolérer la nourriture.

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

Si vous pensez que vous pourriez avoir pris plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou un professionnel de santé.

Si vous oubliez de prendre Posaconazole SP

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que possible et continuez comme avant. Si toutefois le moment de la prochaine prise est proche, prenez la dose à l'heure prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

Les effets indésirables fréquents (se produisant chez au moins 1 patient sur 100) sont :

Mal de tête, étourdissements, engourdissements ou fourmillements

Somnolence

Nausées (sensation ou envie de vomir), perte d'appétit, douleur à l'estomac, diarrhée, estomac dérangé, vomissements, flatulence, bouche sèche

Tests anormaux de la fonction hépatique

Eruption cutanée étendue

Faiblesse, fatigue

Diminution du nombre de globules blancs dans le sang (qui peuvent augmenter le risque d'infections)

Fièvre

Taux anormaux de sels dans le sang.

Les effets indésirables peu fréquents (se produisant chez au moins 1 patient sur 1 000) sont :

Anémie, faible nombre de cellules appelées plaquettes qui permettent au sang de coaguler, faible nombre de certains types de globules blancs, augmentation du volume des glandes lymphatiques
Réaction allergique
Taux sanguins élevés de glucose
Altération de la sensibilité ou de la mobilité, tremblements, crises convulsives
Troubles du rythme cardiaque comprenant des battements cardiaques très rapides (palpitations), résultats anormaux des examens du cœur (observés sur l'électrocardiogramme)
Tension artérielle faible ou basse
Inflammation du pancréas
Inflammation du foie, troubles du foie, jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux)
Troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale
Troubles menstruels
Vision trouble
Perte de cheveux, démangeaisons
Ulcérations de la bouche
Tremblements, sensation générale de malaise ou de faiblesse
Douleur disséminée dans le corps, notamment dans les muscles et les articulations, douleur lombaire
Rétention de liquide, modification des taux sanguins de médicaments.

Les effets indésirables rares (se produisant chez au moins 1 patient sur 10 000) sont :

Pneumonie et autre atteinte pulmonaire
Diminution du nombre de toutes les cellules sanguines, troubles de la coagulation sanguine, hémorragie
Réactions allergiques sévères, comprenant éruptions bulleuses étendues et desquamation de la peau
Mauvais fonctionnement de la glande surrénale
Fonction cérébrale altérée, évanouissements
Brusques changements de comportement, problèmes de réflexion ou d'élocution
Douleur, faiblesse, ou picotements dans les bras et les jambes
Dépression
Vision double, tache aveugle ou foncée dans le champ visuel
Problèmes d'audition
Insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque, troubles du rythme cardiaque
Accident vasculaire cérébral, caillots sanguins dans le cerveau, les membres ou les poumons
Saignement dans l'intestin
Inflammation du foie ou insuffisance hépatique, conduisant rarement au décès
Augmentation du volume du foie et de la rate, sensibilité du foie à la palpation
Eruption cutanée bulleuse, petites taches violacées dus à des saignements sous la peau
Inflammation des reins
Douleur au sein
Gonflement du visage ou de la langue.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER POSACONAZOLE SP

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

Ne pas congeler.

Ne pas utiliser Posaconazole SP après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

S'il vous reste de la suspension dans le flacon, quatre semaines après son ouverture, vous ne devez pas utiliser ce médicament. Retournez le flacon avec l'excédent de suspension à votre pharmacien.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Posaconazole SP

- La substance active de Posaconazole SP suspension buvable est le posaconazole. Chaque millilitre de suspension buvable contient 40 milligrammes de posaconazole.
- Les autres composants de la suspension sont le polysorbate 80, la siméticone, le benzoate de sodium (E211), le citrate de sodium dihydraté, l'acide citrique monohydraté, le glycérol, la gomme xanthane, le glucose liquide, le dioxyde de titane (E171), un arôme artificiel de cerise contenant de l'alcool benzylique et du propylène glycol, et de l'eau purifiée.

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

Posaconazole SP est une suspension buvable blanche de 105 ml, au goût de cerise, conditionnée en flacon de verre ambre. Une cuillère-mesure accompagne chaque flacon afin de mesurer les doses de 2,5 ml et 5 ml de suspension buvable.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgique

Fabricant :

SP S.A.
2, rue Louis Pasteur
F-14200 Hérouville St Clair
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Ийт Парк Трейд Център
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2
BG-София 1407
Тел.: +359 2 806 3030

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Am Euro Platz 2
A-1120 Wien
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Ul. Taśmowa 7
PL-02-677 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a° -401
Rīga LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 86/PB 86
FIN-02151 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>