

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **POSANOL**^{MC}

posaconazole

Suspension orale à 40 mg/mL

Antifongique

^{MC} Marque de commerce de Schering-Plough Ltd., utilisée
sous licence par
Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9H 4M7

Date de révision :
Le 21 février 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 145183

Table des matières

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
STABILITÉ ET CONSERVATION	30
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
MICROBIOLOGIE.....	43
TOXICOLOGIE	46
BIBLIOGRAPHIE.....	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	50

POSANOL^{MC}

posaconazole

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Suspension à 40 mg/mL	<i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

POSANOL^{MC} (posaconazole) est indiqué dans :

- la prévention des infections à *Aspergillus* et à *Candida* chez les patients âgés de 13 ans ou plus qui ont un risque élevé d'être exposés à de telles infections, par exemple s'ils ont connu une neutropénie prolongée ou s'ils ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH);
- le traitement de l'aspergillose invasive chez les patients âgés de 13 ans ou plus dont la maladie est réfractaire à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, ou chez les patients qui ne tolèrent pas ces médicaments; l'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques;
- le traitement de la candidose oropharyngienne (COP) chez les patients âgés de 13 ans ou plus.

Des données limitées sur l'emploi du produit pour traiter d'autres infections fongiques sont présentées dans la section ESSAIS CLINIQUES.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Les résultats limités des essais cliniques et l'expérience acquise portent à croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées n'est, dans l'ensemble, associée à aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité.

Enfants (de 13 à 17 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. Il n'existe aucune donnée concernant une sensibilité croisée entre POSANOL^{MC} et d'autres antifongiques azolés. La prudence s'impose donc au moment de prescrire POSANOL^{MC} à des personnes hypersensibles à d'autres dérivés azolés.
- Administration concomitante de POSANOL^{MC} et d'alcaloïdes de l'ergot. POSANOL^{MC} peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de ces agents, ce qui pourrait provoquer l'ergotisme (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Administration concomitante de POSANOL^{MC} et de certains médicaments métabolisés par le système CYP3A4 : terfénadine¹, astémizole², cisapride³, pimozide et quinidine. Bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'études *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de ces substrats du CYP3A4 pourrait en accroître les concentrations plasmatiques, d'où la possibilité d'événements indésirables sérieux ou potentiellement mortels comme l'allongement de l'intervalle QT et, en de rares cas, une torsade de pointes (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **Interactions médicamenteuses (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)**
- **Effets cardiovasculaires – allongement de l'intervalle QT (voir la section CARDIOVASCULAIRE ci-après)**
- **Hépatotoxicité (voir la section HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE ci-après)**

Généralités

Hypersensibilité : Il n'existe aucune donnée concernant une sensibilité croisée entre POSANOL^{MC} et d'autres antifongiques azolés. La prudence s'impose donc au moment de prescrire POSANOL^{MC} à des personnes hypersensibles à d'autres dérivés azolés.

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

Il n'existe aucune donnée sur les effets que pourrait exercer POSANOL^{MC} sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

¹ Veuillez noter que la terfénadine n'est plus offerte au Canada.

² Veuillez noter que l'astémizole n'est plus offert au Canada.

³ Veuillez noter que le cisapride n'est plus offert au Canada.

Carcinogénèse et mutagénèse

Les études de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour les humains. Pour de plus amples renseignements sur les études réalisées chez les animaux, voir la section TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

POSANOL^{MC} a été associé à l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie (ECG) chez certains patients. L'allongement de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmie.

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

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre POSANOL^{MC} à des patients qui prennent d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, comme des antipsychotiques, des antidépresseurs tricycliques, de la méthadone, de l'érythromycine et des antiarythmiques de classe IA (ex. : procaïnamide, quinidine) et de classe III (ex. : amiodarone, sotalol). La concentration de POSANOL^{MC} peut avoir un effet sur les médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, lequel peut se répercuter sur l'intervalle QT. Ces médicaments incluent le tacrolimus, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les macrolides (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Durant la phase de développement clinique, il y a eu un seul cas de torsade de pointes chez un patient qui prenait POSANOL^{MC}. Ce patient grièvement malade présentait de multiples facteurs de risque confusionnels (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables peu courants au médicament déterminés au cours des essais cliniques [fréquence < 2 %]).

Dépendance/tolérance

POSANOL^{MC} n'est associé à aucun risque d'abus connu.

Hématologique

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité : Lors des essais cliniques, on a observé peu de cas de réactions hépatiques (ex. : des élévations légères à modérées des taux d'ALT [alanine-aminotransférase], d'AST [aspartate-aminotransférase], de phosphatases alcalines, de bilirubine totale ou d'hépatite clinique) durant le traitement par POSANOL^{MC}. Les élévations des taux d'enzymes du foie détectées au moyen d'épreuves de la fonction hépatique étaient généralement réversibles lorsque le traitement était interrompu; on a même parfois noté un retour à la normale sans interruption du traitement, et de rares cas seulement ont commandé l'arrêt de celui-ci. Des réactions hépatiques plus graves – quoique rares – comprenant la cholostase et l'insuffisance hépatique, ont été observées chez des patients atteints de maladies sous-jacentes graves (par ex., une hémopathie maligne) durant le traitement par POSANOL^{MC}.

Surveillance de la fonction hépatique : Une épreuve de la fonction hépatique doit être faite avant l'instauration du traitement par POSANOL^{MC}, puis durant celui-ci. Les patients qui présentent une fonction hépatique altérée durant le traitement doivent être surveillés en vue de prévenir des lésions hépatiques plus graves (surtout au moyen d'épreuves de la fonction hépatique et du dosage de la bilirubine). En présence de signes et de symptômes cliniques d'une hépatopathie qui s'aggrave, l'arrêt du traitement par POSANOL^{MC} doit être envisagé.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les données accumulées sur l'utilisation de POSANOL^{MC} chez les femmes enceintes sont insuffisantes. L'exposition au médicament pendant la grossesse a été très limitée au cours des essais cliniques. Il n'existe aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée ayant porté sur l'emploi du médicament chez les femmes enceintes. L'expérimentation animale a mis en évidence des effets néfastes sur la reproduction (voir la section TOXICOLOGIE). On ignore à quel risque les humains pourraient être exposés. Les femmes aptes à procréer doivent toujours utiliser une méthode contraceptive adéquate au cours du traitement. POSANOL^{MC} ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : POSANOL^{MC} est excrété dans le lait des rates allaitantes (voir la section TOXICOLOGIE). L'excrétion de POSANOL^{MC} dans le lait maternel n'a pas été étudiée. POSANOL^{MC} ne devrait donc être utilisé par des femmes qui allaitent que si les avantages pour la mère l'emportent nettement sur les risques possibles encourus par le nourrisson.

Insuffisances hépatiques : POSANOL^{MC} doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une altération hépatique grave. En effet, la prolongation de la demi-vie d'élimination du médicament peut donner lieu à une exposition accrue.

Patients qui prennent des immunosuppresseurs : Des cas d'élévation de la concentration de cyclosporine se traduisant par de rares événements indésirables graves, y compris la néphrotoxicité et la leucoencéphalopathie, ainsi que par des décès ont été signalés durant les études cliniques visant à évaluer l'efficacité du médicament. Lorsqu'on instaure un traitement par POSANOL^{MC} chez des patients qui prennent de la cyclosporine, du tacrolimus ou du sirolimus, on doit réduire la dose de ces agents et en effectuer fréquemment le dosage (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de POSANOL^{MC} a été évaluée chez 1 844 patients : 605 ont participé aux études sur l'emploi prophylactique du médicament, 796 ont pris part aux études sur la COP et la COP réfractaire et 428 ont été traitées pour une infection fongique invasive (IFI). Au total, 171 patients ont reçu POSANOL^{MC} pendant ≥ 6 mois; 58 d'entre eux en ont reçu pendant ≥ 12 mois. Les effets indésirables signalés le plus souvent parmi l'ensemble des volontaires en santé et des patients ont été la nausée (6 %) et les céphalées (6 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés à ceux qui sont observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer des événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer des taux.

Études P01899 et C/I98-316

L'étude à répartition aléatoire P01899 comportait une composante d'insu pour l'évaluateur. Elle visait à comparer la suspension orale POSANOL^{MC} (200 mg 3 f.p.j.) à une suspension de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.) ou à une solution orale d'itraconazole (200 mg 2 f.p.j.) en traitement préventif des IFI chez des patients neutropéniques qui étaient soumis à une chimiothérapie cytotoxique pour traiter une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique. La durée moyenne du traitement s'est révélée comparable d'un groupe de traitement à l'autre (29 jours pour POSANOL^{MC}; 25 jours pour le fluconazole et l'itraconazole). Dans le cadre de cette étude, 304 patients ont été aléatoirement répartis dans le groupe POSANOL^{MC}, 240 dans le groupe fluconazole et 58 dans le groupe itraconazole, selon les normes de soins locales.

L'étude C/I98-316, à répartition aléatoire et à double insu, visait à comparer la suspension orale POSANOL^{MC} (200 mg 3 f.p.j.) aux capsules de fluconazole (400 mg 1 f.p.j.) dans le traitement préventif des IFI chez des receveurs d'une GCSH allogénique victimes d'une réaction du greffon contre l'hôte. La durée moyenne du traitement s'est révélée comparable d'un groupe de traitement à l'autre (80 jours pour POSANOL^{MC}; 77 jours pour le fluconazole). Dans le cadre de cette étude, 301 patients ont été aléatoirement répartis dans le groupe POSANOL^{MC} et 299 dans le groupe fluconazole.

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

Effets indésirables	POSANOL ^{MC} n = 605 (%)	Fluconazole n = 539 (%)	Itraconazole n = 58 (%)
Cardiovasculaire			
allongement des intervalles QT/QT _c	14 (2)	6 (1)	4 (7)
hypertension	3 (< 1)	5 (1)	0
tachycardie	4 (1)	1 (< 1)	0
bradycardie	1 (< 1)	0	2 (3)
vascularite	0	0	1 (2)
Évaluations en laboratoire			
élévation des taux de phosphatases alcalines	6 (1)	6 (1)	1 (2)
variation des concentrations de médicament	5 (1)	2 (< 1)	0
élévation du taux de LDH	5 (1)	0	0
Gastro-intestinal			
nausée	44 (7)	45 (8)	8 (14)
vomissements	27 (4)	29 (5)	6 (10)
diarrhée	28 (5)	24 (4)	9 (16)
douleur abdominale	13 (2)	15 (3)	1 (2)
constipation	4 (1)	12 (2)	0
dyspepsie	8 (1)	9 (2)	0
selles molles	1 (< 1)	5 (1)	0
distension abdominale	4 (1)	2 (< 1)	0
gastrite	2 (< 1)	3 (1)	0
nausée aggravées	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (3)
sécheresse buccale	3 (< 1)	1 (< 1)	1 (2)
mucosite sans autre précision	7 (1)	0	0
stomatite aphteuse	1 (< 1)	0	1 (2)
trouble gastrique	0	0	1 (2)
douleur rectale	0	0	1 (2)
Hépatobiliaire			
hyperbilirubinémie	15 (2)	10 (2)	3 (5)
élévation des taux d'enzymes hépatiques	15 (2)	10 (2)	0
élévation du taux d'ALT (SGPT)	16 (3)	8 (1)	1 (2)
élévation du taux de GGT	14 (2)	8 (1)	1 (2)
élévation du taux d'AST (SGOT)	14 (2)	7 (1)	1 (2)
altération de la fonction hépatique	2 (< 1)	5 (1)	0
ictère	5 (1)	2 (< 1)	0
lésions hépatocellulaires	5 (1)	0	0
Immunitaire			
réaction allergique	3 (< 1)	3 (1)	0
Métabolisme et nutrition			
hypokaliémie	11 (2)	6 (1)	1 (2)
anorexie	6 (1)	8 (1)	1 (2)
hypomagnésémie	2 (< 1)	6 (1)	0
hyperkaliémie	2 (< 1)	4 (1)	0
perte pondérale	1 (< 1)	4 (1)	0
hyperglycémie	2 (< 1)	3 (1)	0
gain pondéral	1 (< 1)	0	1 (2)
Musculosquelettique et tissus conjonctifs			
myalgie	2 (< 1)	3 (1)	0

Effets indésirables	POSANOL ^{MC} n = 605 (%)	Fluconazole n = 539 (%)	Itraconazole n = 58 (%)
Organisme en général et point d'administration			
fatigue	7 (1)	7 (1)	0
faiblesse	3 (< 1)	5 (1)	0
asthénie	2 (< 1)	3 (1)	0
fièvre	2 (< 1)	3 (1)	0
Peau et tissus sous-cutanés			
éruption cutanée	12 (2)	10 (2)	1 (2)
prurit	4 (1)	5 (1)	0
éruption prurigineuse	3 (< 1)	5 (1)	0
éruption maculopapulaire	5 (1)	2 (< 1)	0
sudation intensifiée	1 (< 1)	0	1 (2)
cellulite	0	0	1 (2)
Rénal et urinaire			
élévation de la créatininémie	6 (1)	5 (1)	0
réduction de la clairance de la créatinine	2 (< 1)	4 (1)	0
insuffisance rénale	1 (< 1)	4 (1)	0
altération de la fonction rénale	2 (< 1)	3 (1)	0
Respiratoire			
toux	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (2)
Sang et système lymphatique			
anémie	5 (1)	2 (< 1)	0
thrombocytopénie	4 (1)	3 (1)	0
Système nerveux			
céphalée	8 (1)	8 (1)	1 (2)
étourdissement	4 (1)	7 (1)	0
perversion gustative	3 (< 1)	7 (1)	1 (2)
tremblement	4 (1)	6 (1)	0
paresthésie	5 (1)	3 (1)	0
somnolence	2 (< 1)	3 (1)	0
syncope	2 (< 1)	0	1 (2)
Yeux			
vision floue	3 (< 1)	6 (1)	0

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

Études P01893 et P00041

L'étude ouverte P01893, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, visait à évaluer l'innocuité, la tolérabilité, l'efficacité et les caractéristiques pharmacocinétiques de POSANOL^{MC} dans le traitement des patients immunocompromis présentant une IFI réfractaire ou des sujets neutropéniques fébriles nécessitant un traitement antifongique empirique. La suspension orale POSANOL^{MC} a été administrée selon les modalités suivantes : 200 mg 4 fois par jour; 400 mg 4 fois par jour; 800 mg 2 fois par jour pendant 2 jours, suivis de 400 mg 2 fois par jour, de 600 mg 2 fois par jour ou de 800 mg 1 fois par jour, respectivement, pour le reste de l'étude. Les sujets présentant une IFI réfractaire ont reçu le médicament à l'étude tous les jours durant une période maximale de 6 mois. Les sujets neutropéniques fébriles ont reçu le médicament de

l'étude jusqu'à la fin de celle-ci ou jusqu'à ce que leur nombre absolu de neutrophiles atteigne 500 cellules/mm³. Dans le cadre de cette étude, 98 patients ont été aléatoirement répartis et 93 d'entre eux ont reçu le traitement par POSANOL^{MC}.

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

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

L'étude contrôlée à répartition aléatoire et à double insu C/I96-209 visait à comparer quatre doses de POSANOL^{MC} au fluconazole chez des patients infectés au VIH présentant une COP sensible aux dérivés azolés. Certains patients ont donc reçu POSANOL^{MC} en capsules à raison de 400 mg 2 fois par jour le premier jour, suivis de 50 mg, 100 mg, 200 mg ou 400 mg 1 fois par jour durant 13 jours; d'autres ont reçu du fluconazole à raison de 200 mg 1 fois par jour le premier jour, suivis de 100 mg 1 fois par jour durant 13 jours. En tout, 379 patients ont reçu POSANOL^{MC} et 90, le fluconazole.

L'étude contrôlée à répartition aléatoire C/I97-331 comportait une composante d'insu pour l'évaluateur et réunissait des patients infectés au VIH qui présentaient une COP sensible aux dérivés azolés. Les patients ont reçu la suspension orale POSANOL^{MC} ou une suspension orale de fluconazole (posologie des 2 suspensions : 100 mg 2 fois par jour le premier jour, puis 100 mg 1 fois par jour durant 13 jours). En tout, 182 patients ont reçu POSANOL^{MC} et 184, le fluconazole.

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

L'étude ouverte et non comparative P00298 visait à évaluer l'innocuité à long terme de POSANOL^{MC}. Elle réunissait 100 patients infectés au VIH présentant une COP réfractaire aux dérivés azolés à qui on a administré POSANOL^{MC} à raison de 400 mg 2 fois par jour durant une période pouvant atteindre 15 mois. En tout, 61 patients avaient déjà été traités, soit 60 dans le cadre de l'étude C/I97-330 et 1 dans le cadre de l'étude P00041.

Tableau 2 – Effets indésirables imputables au médicament (fréquence $\geq 2\%$) signalés chez les sujets ayant reçu POSANOL^{MC} (divisés en sous-groupes : greffe de moelle osseuse [GMO], absence de GMO, COP non réfractaire et COP réfractaire) selon les appareils et systèmes dans le cadre des études sur les IFI réfractaires (P01893 et P00041) et des études sur la COP (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 et P00298)

Effets indésirables	Études sur les IFI réfract. (P01893 et P00041)		Études sur la COP (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 et P00298)		
	POSANOL ^{MC}		COP non réfractaire		COP réfractaire
	GMO n=124(%)	Absence de GMO n=304(%)	POSANOL n=557(%)	Fluconazole n=262(%)	POSANOL n=239(%)
Cardiovasculaire					
allongement des intervalles QT/QT _c	0	6 (2)	0	0	0
Évaluations en laboratoire					
élévation des taux de phosphatases alcalines	1 (1)	5 (2)	3 (1)	3 (1)	5 (2)
variation des concentrations de médicament	2 (2)	5 (2)	0	0	0
Gastro-intestinal					
nausée	10 (8)	25 (8)	27 (5)	18 (7)	20 (8)
diarrhée	3 (2)	12 (4)	19 (3)	13 (5)	26 (11)
vomissements	7 (6)	18 (6)	20 (4)	4 (2)	16 (7)
douleur abdominale	3 (2)	15 (5)	10 (2)	8 (3)	12 (5)
sécheresse buccale	0	6 (2)	7 (1)	6 (2)	5 (2)
flatulence	0	3 (1)	6 (1)	0	11(5)
Hépatobiliaire					
élévation du taux d'ALT (SGPT)	2 (2)	9 (3)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
élévation du taux d'AST (SGOT)	1 (1)	8 (3)	5 (1)	2 (1)	1 (<1)
élévation des taux d'enzymes hépatiques	2 (2)	5 (2)	1 (<1)	0	5 (2)
altération de la fonction hépatique	1 (1)	2 (1)	3 (1)	4 (2)	0
Métabolisme et nutrition					
anorexie	2 (2)	6 (2)	6 (1)	1 (<1)	7 (3)
Musculosquelettique					
myalgie	0	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (2)
Organisme en général et point d'administration					
fatigue	4 (3)	3 (1)	8 (1)	5 (2)	7 (3)
asthénie	1 (1)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	6 (3)
fièvre	1 (1)	2 (1)	10 (2)	1 (<1)	6 (3)

Effets indésirables	Études sur les IFI réfract. (P01893 et P00041)		Études sur la COP (C/I96-209, C/I97-331, C/I97-330 et P00298)		
	POSANOL ^{MC}		COP non réfractaire		COP réfractaire
	GMO n=124(%)	Absence de GMO n=304(%)	POSANOL n=557(%)	Fluconazole n=262(%)	POSANOL n=239(%)
Peau et tissus sous-cutanés					
éruption cutanée	2 (2)	8 (3)	8 (1)	4 (2)	10 (4)
prurit	1 (1)	3 (1)	6 (1)	2 (1)	5 (2)
Psychiatrique					
insomnie	0	0	3 (1)	0	6 (3)
Rénal et urinaire					
élévation de la créatininémie	0	5 (2)	2 (< 1)	0	2 (1)
Reproduction et seins					
trouble menstruel	0	2 (2)	0	0	0
Sang et système lymphatique					
neutropénie	0	0	10 (2)	4 (2)	20 (8)
anémie	0	4 (1)	2 (< 1)	0	6 (3)
thrombocytopénie	0	2 (1)	3 (1)	0	4 (2)
Système nerveux					
céphalée	3 (2)	17 (6)	16 (3)	5 (2)	18 (8)
étourdissement	1 (1)	6 (2)	9 (2)	5 (2)	8 (3)
somnolence	0	3 (1)	4 (1)	5 (2)	3 (1)
paresthésie	1 (1)	5 (2)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
convulsions	2 (2)	0	0	0	2 (1)

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

Des événements indésirables ont été plus fréquemment signalés dans le sous-groupe de patients présentant une COP réfractaire. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 55 % (132 sur 139) de ces patients gravement immunocompromis atteints d'une infection au VIH avancée. Les événements indésirables graves signalés le plus souvent ont été la fièvre (13 %) et la neutropénie (10 %).

Des événements indésirables graves imputables au traitement ont été signalés chez 14 % (34 sur 239) de ces patients et incluaient la neutropénie (5 %) ainsi que la douleur abdominale (2 %). On a mis fin au traitement par POSANOL^{MC} chez 2 patients qui ont présenté une neutropénie associée au traitement et jugée grave. Tous les autres événements indésirables graves signalés se sont produits chez < 1 % des sujets ayant reçu POSANOL^{MC}.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (fréquence < 2 %)

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

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

Chirurgie et interventions médicales : cardioversion.

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

Endocrinien : diminution des taux de glucocorticoïdes, diminution des taux de gonadotrophines, insuffisance surrénalienne.

Fonction sexuelle / reproducteur / seins : balano-posthite, douleur mammaire.

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

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

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

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

Hépatique/biliaire/pancréatique : astérixis, bilirubinémie aggravée, boue biliaire, cholostase, insuffisance hépatique, hépatite, hépatite aggravée, hépatite cholostatique, hépatomégalie, hépatosplénomégalie, ictère, lésions hépatocellulaires, sensibilité du foie.

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

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

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

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

Musculo-squelettique et tissu conjonctif : arthralgie, arthralgie aggravée, crampes dans les extrémités, crampes dans les jambes, crampes musculaires, douleur à la cage thoracique, douleur au flanc, douleur ostéomusculaire, faiblesse musculaire, fasciite, maux de dos, ostéalgie, raideur cervicale.

Néoplasmes bénins et malins : lipome, sarcome de Kaposi.

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

Oreille et labyrinthe : acouphène, otalgie, troubles de l'ouïe, trouble vestibulaire, vertige.

Organisme en général et point d'administration : anomalies des résultats d'analyse, augmentation de l'appétit, chutes, douleur, fatigue aggravée, fistules, interactions médicamenteuses, malaise, mort, œdème, œdème des jambes, œdème généralisé, œdème périphérique, pâleur, raideur, symptômes pseudogrippaux.

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

Respiratoire, thorax et médiastin : atelectasie, congestion nasale, douleur thoracique, dyspnée, dyspnée aggravée, écoulement rétronasal, épistaxis, épistaxis aggravée, hypertension pulmonaire, infiltration pulmonaire, irritation nasale, pharyngite, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire, râles, rhinite, rhinorrhée, sécheresse de la gorge, toux sèche, trouble respiratoire.

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

Constantes biologiques

Au cours d'essais (non contrôlés) réunissant des patients atteints d'IFI traités par POSANOL^{MC}, à raison de ≥ 800 mg/jour, des anomalies cliniquement significatives des taux d'enzymes du foie détectées au moyen d'épreuves de la fonction hépatique ont été observées selon l'incidence suivante : taux d'ALT et d'AST (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) : 6 % et 5 %, respectivement; bilirubinémie totale ($> 1,5$ fois la LSN) : 4 %; et taux de phosphatases alcalines (> 3 fois la LSN) : 4 %. Chez les volontaires en santé, l'élévation des taux d'enzymes hépatiques n'a pas semblé associée à des concentrations plasmatiques plus élevées de POSANOL^{MC}. Chez les patients, la majorité des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ne consistaient qu'en des variations mineures et transitoires; ils n'ont que rarement mené à l'arrêt du traitement.

Au cours des essais comparatifs réunissant des patients infectés par le VIH et présentant une COP et traités par POSANOL^{MC} en doses pouvant atteindre 400 mg, des anomalies cliniquement significatives des résultats des épreuves de la fonction hépatique ont été observées selon l'incidence suivante : taux d'ALT et d'AST (> 3 fois la LSN) : 1 % et 3 %, respectivement; bilirubinémie totale ($> 1,5$ fois la LSN) : < 1 %; et taux de phosphatases alcalines (> 3 fois la LSN) : 1 %.

Au cours des essais comparatifs réunissant des receveurs d'une GCSH ou des patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë et recevant POSANOL^{MC} en prévention, à raison de doses pouvant atteindre 600 mg, des anomalies cliniquement significatives des résultats des épreuves de la fonction hépatique ont été observées selon l'incidence suivante : taux d'ALT et d'AST (> 3 fois la LSN) : 12 % et 4 %, respectivement; bilirubinémie totale (> 1,5 fois la LSN) : 8 %; et taux de phosphatases alcalines (> 3 fois la LSN) : 2 %.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables qui suivent ont été signalés à la suite de l'homologation de POSANOL^{MC} aux États-Unis et en Europe. Comme il s'agissait de déclarations volontaires provenant d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'établir la fréquence de ces événements de façon fiable. Cependant, il n'a pas été possible d'écarter tout lien causal avec POSANOL^{MC} dans les cas suivants :

- **Cardiovasculaire** : allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes;
- **Hématopoïétique** : agranulocytose;
- **Hépatique/biliaire/pancréatique** : hépatite cytolytique, hépatite toxique (parfois mortelle);
- **Infections et infestations** : septicémie à *Trichosporon*.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

Médicaments contre-indiqués : alcaloïdes de l'ergot, terféndine, astémizole, cisapride, pimozide et quinidine (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments dont l'emploi concomitant devrait être évité : cimétidine, rifabutine et phénytoïne (voir les tableaux 3 et 4 de la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Médicaments dont l'emploi concomitant suppose d'envisager une réduction de la dose lorsque l'autre médicament commence à être administré ainsi qu'un contrôle étroit des concentrations en cours de traitement : cyclosporine, tacrolimus et sirolimus (voir le tableau 4 de la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Médicaments dont l'emploi concomitant suppose d'envisager une réduction de la dose et une surveillance étroite à l'affût d'événements indésirables en cours de traitement : alcaloïdes de la pervenche, midazolam, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) et inhibiteurs calciques (voir le tableau 4 de la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Aperçu

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de POSANOL^{MC}

POSANOL^{MC} est métabolisé par glucuroconjugaison catalysée par les UGT (enzymes de phase II) et est un substrat pour l'efflux transmembranaire gouverné par la glycoprotéine P. Par conséquent, les inhibiteurs ou les inducteurs de ces voies d'élimination peuvent agir sur les concentrations plasmatiques de POSANOL^{MC}. POSANOL^{MC} ne compte aucun métabolite oxydatif circulant important (dépendant du CYP450); les inhibiteurs des isoenzymes du CYP450 risquent donc peu d'en modifier la concentration.

Effets de POSANOL^{MC} sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

POSANOL^{MC} est un inhibiteur du CYP3A4 et, de ce fait, les concentrations plasmatiques de médicaments qui sont métabolisés par cette voie enzymatique peuvent augmenter à la suite de l'administration concomitante de POSANOL^{MC}.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans les tableaux ci-après sont présentés en raison soit d'interactions survenues durant un traitement clinique ou des études, soit d'interactions possibles compte tenu de leur ampleur et de leur gravité (dans le cas des médicaments contre-indiqués en concomitance).

La majorité des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées au moyen des comprimés POSANOL^{MC}, 36 % moins biodisponibles que la suspension. En outre, elles faisaient appel à un schéma posologique de 200 mg 1 f.p.j., alors que la posologie recommandée varie selon l'indication et peut atteindre 400 mg 2 f.p.j. (dans le cas des IFI réfractaires) ou 200 mg 3 f.p.j. (en prévention). Compte tenu de ces limites, l'exposition maximale n'a pas été évaluée dans la majorité de ces études.

Tableau 3 – Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur POSANOL^{MC} chez les volontaires en santé

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Rifabutine (induction de l'UDP-G)	Essai clinique	300 mg 1 f.p.j. ^c x 17 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↓ 43 % (0,57; 0,43-0,75)	↓ 49 % (0,51; 0,37-0,71)	Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de POSANOL et de la rifabutine, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Phénytoïne (induction de l'UDP-G)	Essai clinique	200 mg 1 f.p.j. x 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↓ 41 % (0,59; 0,44-0,79)	↓ 50 % (0,50; 0,36-0,71)	Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de POSANOL et de la phénytoïne, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.
Cimétidine (modification du pH gastrique)	Essai clinique	400 mg 2 f.p.j. ^d x 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↓ 39 % (0,61; 0,53-0,70)	↓ 39 % (0,61; 0,54-0,69)	Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de POSANOL et de la cimétidine, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque.
Antiacides	Essai clinique			Aucun effet clinique pertinent sur la biodisponibilité de POSANOL n'a été observé lorsque ce médicament a été administré avec un antiacide		Aucune différence quant à l'efficacité ou à l'innocuité en contexte prophylactique n'a été observée, ce qui donne à penser que ces agents peuvent être utilisés avec POSANOL.
Antagonistes des récepteurs histaminiques H ₂ (anti-H ₂) autres que la cimétidine	Essai clinique			Aucun effet clinique pertinent sur la biodisponibilité de POSANOL n'a été observé lorsque ce médicament a été administré avec un anti-H ₂ autre que la cimétidine. L'effet d'un autre anti-H ₂ (ex. : famotidine, ranitidine) sur la concentration plasmatique moyenne de POSANOL (C _{moy}) a été évalué dans le cadre d'une vaste étude sur la prévention des infections (étude P01899). L'utilisation d'un anti-H ₂ autre que la cimétidine n'a pas eu d'effet sur la C _{moy} de POSANOL.		Aucune différence quant à l'efficacité ou à l'innocuité en contexte prophylactique n'a été observée, ce qui donne à penser que ces agents peuvent être utilisés avec POSANOL.

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Essai clinique			Aucun effet clinique pertinent sur la biodisponibilité de POSANOL n'a été observé lorsque ce médicament a été administré avec un IPP. L'effet d'un autre IPP (ex. : oméprazole) sur la C _{moy} de POSANOL a été évalué dans le cadre d'une vaste étude sur la prévention des infections (étude P01899). L'utilisation concomitante d'un IPP a entraîné une baisse d'environ 29 % de la C _{moy} de POSANOL.		Aucune différence quant à l'efficacité ou à l'innocuité en contexte prophylactique n'a été observée, ce qui donne à penser que ces agents peuvent être utilisés avec POSANOL.
Glipizide	Essai clinique	Dose unique de 10 mg		Le glipizide n'a eu aucun effet clinique important sur la C _{max} et l'ASC de POSANOL.		Aucun ajustement posologique nécessaire. On a noté une baisse de la glycémie chez certains volontaires lorsque le glipizide a été administré avec POSANOL. Lors de l'administration concomitante de ces deux médicaments, il convient de surveiller la glycémie selon les normes de soins en vigueur chez les patients diabétiques.
Ritonavir	Essai clinique	600 mg 2 f.p.j.		Le ritonavir n'a eu aucun effet clinique important sur la C _{max} et l'ASC de POSANOL.		Aucun ajustement posologique nécessaire.

a : estimation par ratio = résultats obtenus avec l'autre médicament et POSANOL rapportés à ceux obtenus avec POSANOL seul pour la C_{max} ou l'ASC

b : ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps

c : 1 f.p.j. = une fois par jour

d : 2 f.p.j. = deux fois par jour

Tableau 4 – Résumé de l'effet de POSANOL^{MC} sur les médicaments administrés en concomitance chez les volontaires en santé et les patients

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Cyclosporine (inhibition du CYP3A4 par POSANOL)	Essai clinique	Dose d'entretien stable chez les receveurs de transplantation cardiaque	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. ^c x 10 jours	↑ des concentrations minimales de cyclosporine dans le sang entier Des réductions de la dose de cyclosporine pouvant atteindre 29 % ont été nécessaires.		Lorsqu'un traitement par POSANOL est instauré chez des patients qui reçoivent déjà de la cyclosporine, la dose de cyclosporine devrait être réduite (p. ex. aux ¾ environ de la dose habituelle). Il convient de surveiller attentivement les taux sanguins de cyclosporine durant l'administration concomitante et à la fin du traitement par POSANOL, puis d'ajuster la dose de cyclosporine au besoin.
Tacrolimus (inhibition du CYP3A4 par POSANOL)	Essai clinique	Dose unique de 0,05 mg/kg par voie orale	400 mg (suspension orale) 2 f.p.j. ^d x 7 jours	↑ 121 % (2,21; 2,01-2,42)	↑ 358 % (4,58; 4,03-5,19)	Lorsqu'un traitement par POSANOL est instauré chez des patients qui reçoivent déjà du tacrolimus, la dose de tacrolimus devrait être réduite (p. ex. au tiers environ de la dose habituelle). Il convient de surveiller attentivement les taux sanguins de tacrolimus durant l'administration concomitante et à la fin du traitement par POSANOL, puis d'ajuster la dose de tacrolimus en conséquence.

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Rifabutine (inhibition du CYP3A4 par POSANOL)	Essai clinique	300 mg 1 f.p.j. x 17 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↑ 31 % (1,31; 1,10-1,57)	↑ 72 % (1,72; 1,51-1,95)	Il convient d'éviter l'emploi concomitant de POSANOL et de la rifabutine, à moins que les bienfaits pour le patient ne l'emportent sur le risque. En cas d'administration concomitante, une surveillance attentive du nombre de globules et des effets indésirables liés à l'accroissement des taux de rifabutine (comme l'uvéite) s'impose.
Midazolam (inhibition du CYP3A4 par POSANOL)	Essai clinique	Perfusion i.v. unique de 0,05 mg/kg pendant 30 minutes	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	S.O.*	↑ 83 % (1,83; 1,57-2,14)	Il convient d'envisager un ajustement de la dose des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 durant un traitement concomitant par POSANOL.
Phénytoïne (inhibition du CYP3A4 par POSANOL)	Essai clinique	200 mg 1 f.p.j. p.o. ^c x 10 jours	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. x 10 jours	↑ 16 % (1,16; 0,85-1,57)	↑ 16 % (1,16; 0,84-1,59)	Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de POSANOL et de la phénytoïne, à moins que l'avantage pour le patient ne l'emporte sur le risque. En cas d'administration concomitante, il convient de surveiller fréquemment les concentrations de phénytoïne et d'envisager une réduction de la dose de cette dernière.
Alcaloïdes de l'ergot	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Malgré l'absence d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> sur le sujet, POSANOL peut ↑ la concentration plasmatique des alcaloïdes de l'ergot (ergotamine et dihydroergotamine), ce qui pourrait entraîner l'ergotisme.		L'administration concomitante de POSANOL et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Terfénadine Astémizole Cisapride Pimozide Quinidine	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Malgré l'absence d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> sur le sujet, l'administration concomitante de POSANOL et de certains médicaments comme le cisapride, le pimozide et la quinidine – tous métabolisés par le système CYP3A4 – peut causer une ↑ de la concentration plasmatique de ces médicaments, d'où des événements indésirables potentiellement graves ou mortels (allongement de l'intervalle QT et rares cas de torsade de pointes).		L'administration concomitante de ces médicaments et de POSANOL est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
Sirolimus	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Malgré l'absence d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> sur le sujet, POSANOL peut ↑ la concentration plasmatique de sirolimus.		Il convient de vérifier les taux sanguins de sirolimus au moment de l'instauration d'un traitement par POSANOL, au cours de l'administration concomitante et à la fin du traitement par POSANOL, puis d'ajuster la dose de sirolimus en conséquence.
Alcaloïdes de la pervenche	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Malgré l'absence d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> sur le sujet, POSANOL peut ↑ la concentration plasmatique des alcaloïdes de la pervenche (ex. : vincristine et vinblastine), ce qui pourrait causer une neurotoxicité.		On recommande d'envisager l'ajustement de la dose des alcaloïdes de la pervenche.

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Malgré l'absence d'études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> sur le sujet, l'augmentation des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peut être associée à une rhabdomyolyse.		Il convient d'envisager un ajustement de la dose des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase durant un traitement concomitant par POSANOL.
Zidovudine (AZT) Lamivudine (3TC) Ritonavir Indinavir	Essai clinique	Chez les porteurs du VIH prenant des doses stables d'AZT (300 mg 2 f.p.j. ou 200 mg toutes les 8 h), de 3TC (150 mg 2 f.p.j.), de ritonavir (600 mg 2 f.p.j.) et/ou d'indinavir (800 mg toutes les 8 h)	200 mg (comprimés) 1 f.p.j. ^c x 10 jours	POSANOL n'a exercé aucun effet clinique important sur la C _{max} ni sur l'ASC de ces médicaments.		Aucun ajustement posologique nécessaire.
Inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		Bien que l'interaction n'ait jamais fait l'objet d'étude <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> , l'administration de POSANOL et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 peut donner lieu à des interactions médicamenteuses importantes.		Lors de l'administration concomitante de POSANOL, il convient de procéder souvent à des examens pour déceler les effets indésirables et la toxicité liés aux inhibiteurs calciques. L'ajustement de la dose de ces médicaments peut se révéler nécessaire.

Médicaments administrés avec POSANOL ^{MC} (mode d'action présumé)	Source	Médicament administré avec POSANOL Dose/schéma	POSANOL Dose/schéma	Effet sur la biodisponibilité de POSANOL		Recommandations
				Variation de la C _{max} moyenne (estimation par ratio ^a ; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	Variation de l'ASC moyenne ^b (estimation par ratio; IC à 90 % de l'estimation par ratio)	
Digoxine	Théorique	S.O., puisque les résultats sont théoriques		POSANOL peut faire augmenter la concentration plasmatique de digoxine.		L'administration d'autres dérivés azolés avec la digoxine a été associée à une hausse des concentrations de digoxine. Comme POSANOL peut faire augmenter les taux plasmatiques de digoxine, il importe de surveiller ces derniers lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par POSANOL.

a : estimation par ratio = résultats obtenus avec l'autre médicament et POSANOL rapportés à ceux obtenus avec POSANOL seul pour la C_{max} ou l'ASC

b : ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps

c : 1 f.p.j. = une fois par jour

d : 2 f.p.j. = deux fois par jour

e : *p.o.* = *per os*

* S.O. : Sans objet lorsque l'administration est intraveineuse

Interactions médicament-aliment

Tableau 5 – Interactions médicament-aliment établies ou possibles

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions de POSANOL^{MC} avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament observés sur les épreuves de laboratoire

Ces effets n'ont pas été recensés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Chaque dose de POSANOL^{MC} devrait être prise avec des aliments, ou avec un supplément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture, car cette mesure en amplifie l'absorption orale. Chez les patients qui ne peuvent consommer un repas complet ni tolérer un supplément nutritionnel à prise orale, il faudrait soit songer à un autre traitement antifongique ou être attentif à l'apparition d'infections fongiques.
- En présence de diarrhée ou de vomissements graves, il faut être attentif à l'apparition d'infections fongiques.
- Il convient généralement d'éviter l'administration concomitante de médicaments pouvant réduire les concentrations plasmatiques de POSANOL^{MC}, à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques. S'il faut absolument recourir à de tels médicaments, il faut être attentif à l'apparition d'infections fongiques (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Tableau 6 – Posologie recommandée pour chaque indication

Indication	Posologie et durée du traitement
Prévention des infections fongiques invasives (IFI)	200 mg (5 mL) 3 f.p.j. La durée du traitement doit être établie en fonction de la disparition de la neutropénie ou de l'immunosuppression. Chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou de syndromes myélodysplasiques (SMD), le traitement préventif par POSANOL doit être instauré plusieurs jours avant le début prévu de la neutropénie et se poursuivre durant les 7 jours suivant le retour du taux de neutrophiles à une valeur supérieure à 500 cellules par mm ³ .
IFI réfractaires / patients intolérants atteints d'une IFI	400 mg (10 mL) 2 f.p.j. Chez les patients qui ne peuvent prendre ni repas ni supplément nutritionnel, POSANOL devrait être administré à raison de 200 mg (5 mL) 4 f.p.j. La durée du traitement doit être établie en fonction de la gravité de la maladie sous-jacente, de la fin de l'immunosuppression et, enfin, de la réponse clinique.
Candidose oropharyngienne (COP)	Posologie de charge de 100 mg (2,5 mL) 2 f.p.j. le premier jour, puis 100 mg (2,5 mL) 1 f.p.j. pendant 13 jours.

Le fait de porter la dose quotidienne totale à plus de 800 mg n'accroît pas pour autant l'exposition à POSANOL^{MC}.

Altération de la fonction rénale

Comme l'élimination de POSANOL^{MC} n'est pas majoritairement rénale, il n'y a pas lieu de modifier la posologie en présence de dysfonctionnement rénal (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Altération de la fonction hépatique

Nous disposons de données limitées sur la pharmacocinétique de POSANOL^{MC} chez les patients présentant une insuffisance hépatique; il est donc impossible de recommander quelque ajustement posologique que ce soit. Chez les insuffisants hépatiques – peu nombreux – ayant participé aux études, on a noté une augmentation de la demi-vie du médicament en présence d'altération de la fonction hépatique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Utiliser le médicament avec circonspection chez les patients présentant une altération hépatique grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (13 à 17 ans)

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

Dose oubliée

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

Administration

Bien agiter avant chaque utilisation.

SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques, les patients qui ont reçu des doses de POSANOL^{MC} pouvant atteindre 1 600 mg/jour n'ont pas manifesté de réactions indésirables sensiblement différentes de celles qui ont été signalées chez les patients ayant pris des doses plus faibles. Par ailleurs, un surdosage accidentel est survenu : un patient a pris 1 200 mg 2 f.p.j. pendant 3 jours. Aucun effet indésirable n'a été constaté par l'investigateur.

Au cours d'un essai portant sur des patients qui présentaient un dysfonctionnement rénal grave nécessitant une hémodialyse ($Cl_{cr} < 20$ mL/min), on a constaté que POSANOL^{MC} n'a pas été éliminé par hémodialyse.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

On a observé une corrélation entre l'exposition totale au médicament (ASC) et l'issue clinique. Chez les sujets atteints d'infections à *Aspergillus*, il semble que les seuils efficaces d'exposition soient plus élevés que dans les cas d'infections à *Candida*, quoique le rapport critique ASC/CMI associé à la réussite du traitement ne soit pas établi. Il est particulièrement important de veiller à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales chez les patients infectés par *Aspergillus* (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique sur les schémas posologiques recommandés et les effets des aliments sur l'absorption du médicament).

Pharmacocinétique

Le tableau 7 présente la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques notés chez des volontaires en santé à la suite de l'administration de 400 mg de POSANOL^{MC} 2 f.p.j. pendant 7 jours.

Tableau 7 – Valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de POSANOL^{MC} chez des volontaires en santé

Population	Posologie	Moyenne (CV en %)				
		C _{max} (ng/mL)	t _½ (h)	ASC ₍₇₎ (ng•h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Volontaires en santé	400 mg 2 f.p.j. (n = 174)	2 850	35	29 453	32,3	1 744

CV = coefficient de variation

On a observé des augmentations de l'exposition plasmatique (ASC) au POSANOL^{MC} qui étaient proportionnelles à la dose à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques allant de 50 à 800 mg et de doses multiples variant entre 50 mg 2 f.p.j. et 400 mg 2 f.p.j. Aucune autre hausse de l'exposition n'a été observée lorsque la dose a été portée de 400 mg 2 f.p.j. à 600 mg 2 f.p.j. chez des patients présentant une neutropénie fébrile ou une IFI réfractaire.

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

Suivant l'administration d'une dose unique de 200 mg, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de POSANOL^{MC} sont environ 3 fois plus élevées si le sujet a pris un repas faible en gras et environ 4 fois plus élevées avec un repas riche en matières grasses (~ 50 g de gras), comparativement aux résultats obtenus chez des sujets à jeun. Suivant l'administration d'une dose unique de 400 mg, les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de POSANOL^{MC} sont environ 3 fois plus élevées avec un supplément nutritionnel liquide (14 g de gras), comparativement aux résultats obtenus chez des sujets à jeun (voir le tableau 8). Ainsi, en vue de l'atteinte de concentrations plasmatiques adéquates, on recommande d'administrer POSANOL^{MC} avec des aliments ou un supplément nutritionnel (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 8 – Valeur moyenne (CV en %) [min-max] des paramètres pharmacocinétiques de POSANOL^{MC} à la suite de l'administration d'une dose unique de 200 mg ou de 400 mg de suspension avec des aliments et chez des sujets à jeun

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^a (h)	ASC (I) (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg (jeûne) (n = 20) ^c	132 (50) [45-267]	3,50 [1,5-36 ^b]	4179 (31) [2 705-7 269]	51 (25) [28-74]	23,5 (25) [15,3-33,7]
200 mg (sans gras) (n = 20) ^c	378 (43) [131-834]	4 [3-5]	10,753 (35) [4 579-17 092]	21 (39) [12-44]	22,2 (18) [17,4-28,7]
200 mg (très gras) (54 g de gras) (n = 20) ^c	512 (34) [241-1016]	5 [4-5]	15 059 (26) [10 341-24 476]	14 (24) [8,2-19]	23,0 (19) [17,2-33,4]
400 mg (jeûne) (n = 23) ^d	121 (75) [27-366]	4 [2-12]	5 258 (48) [2 834-9 567]	91 (40) [42-141]	27,3 (26) [16,8-38,9]
400 mg (supplément nutritionnel liquide - 14 g de gras) (n = 23) ^d	355 (43) [145-720]	5 [4-8]	11 295 (40) [3 865-20 592]	43 (56) [19-103]	26,0 (19) [18,2-35,0]

a : Médiane [min-max]

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

c : n = 15 pour l'ASC (I), le rapport CL/F et la $t_{1/2}$

d : n = 10 pour l'ASC (I), le rapport CL/F et la $t_{1/2}$

Distribution : POSANOL^{MC} est doté d'un volume apparent de distribution de 1 744 L, ce qui donne à penser à une distribution extravasculaire importante et à une grande pénétration dans les tissus périphériques.

Il se lie en grande proportion aux protéines (> 98,0 %), et tout particulièrement à l'albumine.

Métabolisme : Le posaconazole circule principalement sous la forme de la molécule mère dans le plasma. Parmi les métabolites en circulation, on compte surtout des glucuroconjugués résultant de la glucuroconjugaison catalysée par les UGT (enzymes de phase II). Le posaconazole ne compte pas de métabolite oxydatif circulant important (dépendant du CYP450). Les métabolites excrétés dans l'urine et les fèces représentent ~ 17 % de la dose radiomarquée administrée.

Excrétion : POSANOL^{MC} est doté d'une demi-vie ($t_{1/2}$) de 35 heures (plage : de 20 à 66 heures) et s'élimine de l'organisme (CL/F) au rythme de 32 L/h. Il est surtout excrété dans les fèces (71 % de la dose radiomarquée sur une période pouvant atteindre 120 heures), son principal composant étant excrété sous la forme de la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale ne représente qu'une voie mineure d'élimination, 13 % de la dose radiomarquée étant excrétée dans l'urine sur une période pouvant atteindre 120 heures (< 0,2 % de la dose radiomarquée se présente sous la forme de la molécule mère).

Résumé des paramètres pharmacocinétiques

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

Tableau 9 – Valeur moyenne (CV en %) [min-max] des paramètres pharmacocinétiques de POSANOL^{MC} à l'état d'équilibre à la suite de l'administration orale de 200 mg 3 f.p.f. et de 400 mg 2 f.p.j. de posaconazole à des patients

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

Remarque : La C_{moy} est fondée sur les données observées; les autres paramètres pharmacocinétiques découlent d'estimations issues d'analyses de la pharmacocinétique dans diverses populations.

a : Administration de la suspension orale

b : Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques manifestant la réaction du greffon contre l'hôte

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

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

e : ASC (0-24 h) pour la posologie de 200 mg 3 f.p.j. et ASC (0-12 h) pour la posologie de 400 mg 2 f.p.j.

f : Non calculé

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La valeur moyenne des concentrations plasmatiques minimales observée chez 12 patients âgés de 8 à 17 ans était similaire à celle obtenue chez 194 patients âgés de 18 à 64 ans. Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les enfants âgés de moins de 8 ans.

Personnes âgées : Les caractéristiques pharmacocinétiques de POSANOL^{MC} sont comparables chez les jeunes et les personnes âgées (≥ 65 ans). Il n'y a pas lieu de modifier la posologie de POSANOL^{MC} chez les personnes âgées (≥ 65 ans) en fonction de l'âge.

Sexe : Les caractéristiques pharmacocinétiques de POSANOL^{MC} sont comparables chez l'homme et chez la femme. Il n'y a pas lieu de modifier la posologie en fonction du sexe.

Race : On n'a noté qu'une légère diminution de l'ASC et de la C_{\max} de POSANOL^{MC} chez les Noirs, par rapport aux Blancs. Aucune étude n'a porté sur des sujets d'autres races.

Insuffisance hépatique : Nous n'avons pas recueilli suffisamment de données de pharmacocinétique chez des sujets présentant une altération hépatique pour déterminer si un ajustement posologique s'impose en présence de dysfonctionnement hépatique. Il est donc recommandé d'utiliser POSANOL^{MC} avec circonspection chez les patients présentant une altération hépatique (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : À la suite de l'administration d'une dose unique de 400 mg de la suspension orale, on n'a noté aucun effet considérable de l'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} : 50-80 mL/min/1,73 m², n = 6) ou modérée (Cl_{cr} : 20-49 mL/min/1,73 m², n = 6) sur la pharmacocinétique du posaconazole; par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose en présence d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{cr} < 20$ mL/min/1,73 m²), l'exposition plasmatique moyenne (ASC) au posaconazole était comparable à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale ($Cl_{cr} > 80$ mL/min/1,73 m²); toutefois la plage des estimations de l'ASC était très variable (CV de 96 %) au sein des sujets atteints d'insuffisance rénale grave, par comparaison aux autres sous-groupes d'insuffisants rénaux (CV < 40 %). Vu la variabilité de l'exposition, il importe d'être à l'affût de l'apparition de toute infection fongique chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne pas congeler.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Durée de conservation

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il importe de bien agiter la suspension orale avant chaque utilisation.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La suspension orale POSANOL^{MC} est un liquide blanc, à saveur de cerise et à libération immédiate qui renferme 40 mg de posaconazole par millilitre ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, arôme artificiel de cerise, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, dioxyde de titane, eau purifiée, glucose liquide, glycérine, gomme de xanthane, polysorbate 80 et siméthicone.

105 mL de suspension orale dans un flacon de 123 mL (verre ambré de type IV) fermé par un capuchon de plastique protège-enfants (en polypropylène) et cuillère doseuse (en polystyrène) comportant 2 graduations : 2,5 et 5 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

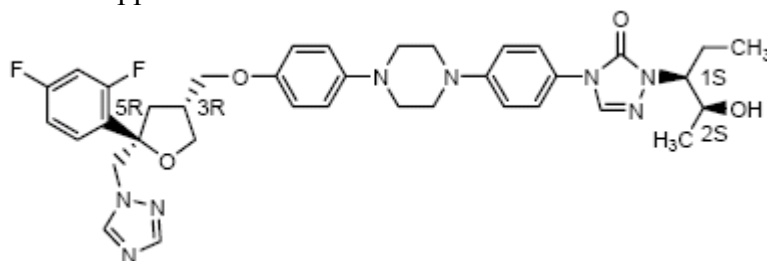
Substance pharmaceutique

Dénomination commune :
posaconazole

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :
C₃₇H₄₂F₂N₈O₄ 700,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le posaconazole se présente sous la forme d'une poudre blanche insoluble dans les hexanes, dans l'eau désionisée, dans un tampon de pH 3, de pH 5 ou de pH 7 ainsi que dans une solution de NaOH (0,1 N); il est très légèrement soluble dans une solution de HCl (0,1 N), légèrement soluble dans l'éthanol et modérément soluble dans l'acétonitrile, le méthanol et l'acétone.

Valeurs du pH et de la pKa :

pH : 5,9 (boue aqueuse à 10 mg/mL)

Constante de dissociation (titrage potentiométrique) : 3,6 (pipérazine)
4,6 (triazole)

Intervalle de fusion :

De 167,9 à 169,2 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études P01899 et C/I98-316

Deux vastes études contrôlées à répartition aléatoire ont porté sur l'utilisation du posaconazole en prévention des IFI chez les patients exposés à un risque élevé.

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographique des sujets et de la méthodologie de l'étude pivot P01899

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

FLU : fluconazole

ITZ : itraconazole

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

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et de la méthodologie de l'étude pivot C/I98-316

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

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

Résultats d'études

Prévention des IFI

Dans les deux études portant sur le traitement préventif, l'aspergillose s'est révélée l'infection la plus répandue. On a noté sensiblement moins d'infections à *Aspergillus* chez les patients qui ont reçu du posaconazole à titre prophylactique que chez les sujets témoins, qui recevaient du fluconazole ou de l'itraconazole. Les résultats des deux études sont présentés aux tableaux 12 et 13.

Tableau 12 – Résultats de l'étude clinique C/I98-316 portant sur la prévention des IFI

Étude C/I98-316	Posaconazole	Fluconazole	Valeur <i>p</i>
Proportion (%) de patients atteints d'une IFI confirmée ou probable			
Période de traitement			
Toutes IFI confondues	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
à <i>Aspergillus</i>	3 (1)	17 (6)	0,0013
à <i>Candida</i>	1 (< 1)	3 (1)	
Autre	3 (1)	2 (< 1)	
Période prédéterminée			
Toutes IFI confondues	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
à <i>Aspergillus</i>	7 (2)	21 (7)	0,0059
à <i>Candida</i>	4 (1)	4 (1)	
Autre	5 (2)	2 (< 1)	

Tableau 13 – Résultats de l'étude clinique P01899 portant sur la prévention des IFI

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

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

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

Étude P00041

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et de la méthodologie de l'étude pivot P00041

Étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre de sujets)	Âge moyen (tranche)	Sexe
P00041	mode ouvert; non comparative	<u>Posologie</u> : 800 mg/jour (posaconazole était administré avec les aliments, ou avec un supplément nutritionnel) <u>Voie d'administration</u> : orale <u>Durée</u> : maximum de 12 mois	n = 330	43,6 ans (8-84 ans)	217 hommes 113 femmes:

Les patients étaient affectés au traitement au posaconazole si l'investigateur confirmait un diagnostic d'aspergillose invasive d'après les critères de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer et du Mycoses Study Group (EORTC-MSG) et s'ils s'étaient montrés réfractaires à un traitement antifongique d'au moins 7 jours (donc, si leur état ne s'était pas amélioré ou si leur maladie avait évolué durant cette période), s'ils ne toléraient pas le traitement standard – à cause des effets sur la fonction rénale, d'une réaction grave liée à la perfusion ou du dysfonctionnement d'un autre organe – ou si on jugeait qu'ils risquaient fort d'éprouver des effets toxiques compte tenu d'une maladie sous-jacente ou d'un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques. La majorité des patients avaient reçu de l'amphotéricine B (y compris les préparations liposomales, n total = 98) et/ou de l'itraconazole (n total = 51) avant le posaconazole pour le traitement d'une aspergillose invasive. Des 104 sujets traités au posaconazole qui avaient déjà fait l'objet d'un traitement antifongique, 5 étaient réfractaires au voriconazole, et 5 autres, à une échinocandine. Les patients recevaient 800 mg/jour de posaconazole en doses fractionnées. En majorité, les patients étaient gravement immunocompromis par suite de troubles sous-jacents comme des hémopathies malignes nécessitant une greffe de cellules de moelle osseuse; la transplantation d'organes solides; des tumeurs solides et/ou le sida. La durée du traitement antifongique antérieur était similaire dans le groupe posaconazole et les groupes témoins. La durée médiane du traitement au posaconazole (contre tous les agents pathogènes) a été de 102,5 jours (plage : de 1 à 372 jours). Dans le cas des patients atteints d'aspergillose invasive (population en intention de traiter modifiée), la durée médiane du traitement au posaconazole a été de 56 jours (plage : de 1 à 372 jours).

Résultats d'études

Aspergillose invasive

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

Comme l'illustre le tableau 15, on a observé une réponse globale positive au terme du traitement chez 42 % des patients traités au posaconazole et chez 26 % des sujets du groupe indépendant ($p = 0,006$).

Comme il ne s'agissait pas d'une étude prospective et contrôlée avec répartition aléatoire des sujets, il convient d'interpréter prudemment toute comparaison au groupe témoin indépendant.

Tableau 15 – Efficacité globale du posaconazole au terme du traitement de l'aspergillose invasive comparée à celle du traitement reçu par le groupe témoin indépendant

	Groupe posaconazole	Groupe témoin indépendant
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
	Risque relatif indirect : 4,06 [†] (IC à 95 % : 1,50-11,04); $p = 0,006$	
Survie au jour 365	(38 %)	(22 %)
Réussite du traitement en fonction de l'espèce en cause Toutes les espèces du genre <i>Aspergillus</i> confirmées par examen mycologique*		
	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

* y compris des espèces moins répandues ou inconnues

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

Les taux de survie cumulatifs après 30 jours et au terme du traitement au posaconazole ont été de 74 % et de 38 %, respectivement, alors qu'ils ont été de 49 % et de 22 % dans le groupe témoin. Un test de Mantel-Haenzel a permis de mettre en évidence la supériorité du posaconazole sur le traitement standard pour ce qui est de la survie ($p < 0,001$).

Autres agents pathogènes pouvant causer des infections sérieuses

Le posaconazole s'est également révélé efficace contre les agents pathogènes ci-après lorsque les autres traitements ont échoué ou lorsque le patient avait manifesté une intolérance au traitement antérieur.

- Zygomycètes (n = 11) : infections réfractaires à l'amphotéricine B ou patients ne tolérant pas ce médicament.

- *Fusarium* (n = 18) : infections réfractaires à l'amphotéricine B ou patients ne tolérant pas ce médicament.

- Agents de la chromoblastomycose et du mycétome (n = 11) : infections réfractaires à l'itraconazole ou patients ne tolérant pas ce médicament.

- *Coccidioïdomycose* (n = 16) : infections réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou patients ne tolérant pas ces médicaments.

Étude C/I97-331

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 16 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et de la méthodologie de l'étude pivot C/I97-331

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

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

Résultats d'études

Traitement de la COP sensible aux dérivés azolés

Les taux de réponse clinique et mycologique obtenus dans l'étude mentionnée précédemment sont présentés au tableau 17. Les taux de réussite clinique du traitement ont été équivalents pour le posaconazole et le fluconazole au jour 14 ainsi que 4 semaines après la fin du traitement. Toutefois, le posaconazole s'est révélé nettement supérieur au fluconazole pour ce qui est de la réponse mycologique soutenue, déterminée 4 semaines après la fin du traitement.

Tableau 17 – Taux de réussite clinique et de réponse mycologique dans les cas de COP

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

*Statistiquement significatif ($p = 0,0376$)

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

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

Étude C/I97-330

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 18 – Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et de la méthodologie de l'étude pivot C/I97-330

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

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

Résultats d'études

Traitement de la COP réfractaire aux dérivés azolés

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Évaluation électrocardiographique

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

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

Pharmacocinétique

Sommaire des paramètres pharmacocinétiques moyens chez les patients

En général, les résultats pharmacocinétiques obtenus dans le cadre du programme d'études cliniques, tant chez les volontaires en santé que chez les patients, se sont révélés constants : le posaconazole était absorbé et éliminé lentement et avait un volume de distribution élevé. De plus, on a observé le même phénomène d'absorption limité par la dose au seuil de 800 mg/jour dans les deux types de populations.

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

Absorption

Le posaconazole est absorbé après un t_{max} de 3 h chez les patients et de 5 h chez les volontaires en santé. La pharmacocinétique du posaconazole est linéaire à la suite de l'administration de doses uniques ou de doses multiples pouvant atteindre 800 mg. Aucune augmentation supplémentaire de l'exposition n'a été observée lorsque des doses supérieures à 800 mg par jour étaient administrées aux patients et aux volontaires en santé. La modification du pH n'a aucun effet sur l'absorption du posaconazole.

Le fait de fractionner la dose quotidienne totale de posaconazole (800 mg) en deux prises de 400 mg donne lieu à une exposition supérieure de 184 % (par rapport à l'administration unquotidienne) chez les patients.

Distribution

Le posaconazole est doté d'un grand volume apparent de distribution (1 744 L), ce qui donne à penser à une importante pénétration dans les tissus périphériques. Il se lie en grande proportion aux protéines (> 98,0 %), et tout particulièrement à l'albumine sérique.

Métabolisme

Le posaconazole circule principalement sous la forme de la molécule mère dans le plasma. Parmi les métabolites en circulation, on compte surtout des glucuroconjugués résultant de la glucuroconjugaison catalysée par les UGT (enzymes de phase II). Le posaconazole ne compte pas de métabolite oxydatif circulant important (dépendant du CYP450); les inhibiteurs des isoenzymes du CYP450 risquent donc peu d'en modifier la concentration. Les métabolites excrétés dans l'urine et les fèces représentent ~ 17 % de la dose radiomarquée administrée.

Excrétion

Le posaconazole est éliminé lentement : il est doté d'une demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne de 35 h (plage : 20 à 66 h) et s'élimine de l'organisme au rythme de 32 L/h. Il est surtout excrété dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), son principal composant étant excrété sous la forme de la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale ne représente qu'une voie mineure d'élimination, 14 % de la dose radiomarquée étant excrétée dans l'urine (< 0,2 % de la dose radiomarquée se présente sous la forme de la molécule mère). L'état d'équilibre est atteint après 7 à 10 jours d'administration de doses multiples.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Suivant l'administration fractionnée de 800 mg par jour de posaconazole pour le traitement des IFI, la moyenne des concentrations plasmatiques minimales chez 12 patients âgés de 8 à 17 ans (776 ng/mL) était comparable à celle observée chez les 194 patients âgés de 18 à 64 ans (817 ng/mL). Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique concernant des enfants âgés de moins de 8 ans. De la même façon, lors des études portant sur le traitement préventif, la moyenne de la C_{moy} de posaconazole à l'état d'équilibre était comparable chez les 10 adolescents (13 à 17 ans) et chez les adultes (≥ 18 ans).

Personnes âgées

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

Sexe

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

Race

Les résultats d'une étude portant sur l'administration de doses multiples à des volontaires à santé ($n = 56$) n'ont mis en évidence qu'une légère diminution (16 %) de l'ASC et de la C_{max} du posaconazole chez les Noirs, comparativement aux Blancs; en conséquence, il n'y a pas lieu de modifier la posologie en fonction de la race.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

À la suite de l'administration d'une dose unique, on n'a noté aucune incidence de l'insuffisance rénale légère ou modérée (n = 18, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) sur la pharmacocinétique du posaconazole; par conséquent, aucun ajustement posologique ne s'impose. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave (n = 6, $Cl_{cr} < 20$ mL/min/1,73 m²), l'exposition au posaconazole était très variable (CV de 96 %), par comparaison à l'exposition au médicament dans les autres sous-groupes d'insuffisants rénaux (CV < 40 %). Toutefois, comme le posaconazole est très peu éliminé par voie rénale, l'insuffisance rénale grave est peu susceptible d'influer sur la pharmacocinétique du posaconazole, et aucun ajustement posologique n'est recommandé. Le posaconazole n'est pas éliminé par l'hémodialyse.

Pharmacologie animale

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

On a évalué les effets *in vitro* du posaconazole sur la repolarisation ventriculaire en mesurant le potentiel d'action et le courant d'un canal hERG recombinant. Dans des fibres de Purkinje isolées du cœur d'un chien, l'exposition à des concentrations de 25 ng/mL (36 nM), 69 ng/mL (98 nM) et 365 ng/mL (521 nM) de posaconazole a produit une hausse légère (< 10 %) mais statistiquement significative de la durée du potentiel d'action, à des repolarisations de 60 % (DPA₆₀) et/ou de 90 % (DPA₉₀). Dans des cellules de souris L-929 ayant été l'objet d'une transfection stable de la sous-unité α humaine (gène hERG) à l'origine du courant potassique rapide (I_{Kr}), une concentration de 770 ng/mL (1,1 μ M) de posaconazole a diminué le courant hERG de 7 %. Rendant compte de la fixation aux protéines, la concentration du médicament mesurée dans le cadre de l'étude du hERG s'est avérée 18 fois plus élevée que la C_{max} du posaconazole libre chez les volontaires en santé. Les changements d'amplitude notés dans le canal hERG recombinant et les fibres de Purkinje isolées risqueraient fort peu de causer un allongement de l'intervalle QT *in vivo*.

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

On a évalué les paramètres cardiovasculaires chez le singe dans le cadre de deux études de pharmacologie sur l'innocuité, au moyen de la préparation lipidique de posaconazole pour administration intraveineuse. On n'a observé aucun effet imputable au posaconazole sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les intervalles électrocardiographiques (RR, PR, QRS, QT et QT_c) ni sur la morphologie ou le rythme du tracé électrocardiographique après 7 jours d'administration de doses pouvant atteindre 40 mg/kg. La plus faible des valeurs de l'ASC (0-24 h) moyenne a été observée au jour 1 et s'établissait à 141 µg·h/mL, ce qui équivaut à 2,4 fois une exposition (ASC) de 59 µg·h/mL chez l'humain. L'absence d'effet de l'administration intraveineuse de 40 mg/kg de posaconazole à des singes conscients sur les intervalles QT ou QT_c témoigne de la faible probabilité que le posaconazole produise un allongement de ces intervalles.

MICROBIOLOGIE

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

Nous disposons de résultats d'études *in vitro* (présentés aux tableaux 19 et 20), mais nous en ignorons la portée clinique. L'innocuité et l'efficacité du posaconazole dans le traitement des infections cliniques causées par les microorganismes étudiés n'ont pas été établies lors des essais cliniques.

Les CMI₉₀ du posaconazole pour les souches de moisissures étudiées sont résumées au tableau 19.

Tableau 19 – CMI₉₀ pour les souches de moisissures étudiées

Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)	Agent pathogène	CMI ₉₀ ^a (µg/mL)
<i>Absidia coerulea</i>	(2,0) ^b	<i>Curvularia</i> sp.	(0,031-0,125)	<i>Phialophora verrucosa</i>	(0,5-4,0)
<i>Absidia corymbifera</i>	2,0	<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,125	<i>Pseudallescheria boydii</i>	2,0
<i>Absidia glauca</i>	(2,0)	<i>Exophiala dermatidis</i>	(0,125)	<i>Ramichloridium obovoideum</i>	(0,031-0,063)
<i>Absidia pseudocylindrospora</i>	(16,0)	<i>Exophiala jeanselmei</i>	0,5	<i>Rhizomucor miehei</i>	(0,016)
<i>Absidia repens</i>	(4,0)	<i>Exophiala moniliae</i>	(0,016)	<i>Rhizomucor pusillus</i>	(0,031-0,25)
<i>Absidia</i> sp.	(0,031-0,5)	<i>Exserohilum rostratum</i>	(0,063-0,25)	<i>Rhizomucor</i> sp.	(0,016)
<i>Alternaria alternata</i>	(0,016-4,0)	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	0,5	<i>Rhizopus arrhizus</i>	(0,5-32,0)
<i>Alternaria</i> sp.	0,25	<i>Fusarium dimerum</i>	(1,0-4,0)	<i>Rhizopus microsporus</i>	16,0
<i>Apophysomyces</i> sp.	(0,031-4,0)	<i>Fusarium moniliforme</i>	2,0	<i>Rhizopus microsporus v chinensis</i>	(16,0)
<i>Aspergillus candidus</i>	(0,031-0,063)	<i>Fusarium oxysporum</i>	16,0	<i>Rhizopus microsporus v oligosporus</i>	(16,0)
<i>Aspergillus flavus</i>	1,0	<i>Fusarium proliferatum</i>	(0,5-8,0)	<i>Rhizopus oryzae</i>	4,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,5	<i>Fusarium solani</i>	128,0	<i>Rhizopus schipperae</i>	(1,0-8,0)
<i>Aspergillus glaucus</i>	(0,063-16,0)	<i>Fusarium</i> sp.	16,0	<i>Rhizopus</i> sp.	4,0
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	<i>Geotrichum candidum</i>	(0,125)	<i>Rhizopus stolonifer</i>	(2,0-16,0)
<i>Aspergillus niger</i>	0,5	<i>Geotrichum</i> sp.	(0,25-32,0)	<i>Saksenaia vasiformis</i>	(0,016-2,0)
<i>Aspergillus ochraceus</i>	(0,063-0,125)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	0,5	<i>Scedosporium apiospermum</i>	2,0
<i>Aspergillus oryzae</i>	(0,25)	<i>Microsporum audouinii</i>	(0,25)	<i>Scedosporium prolificans</i>	32,0
<i>Aspergillus sydowii</i>	0,5	<i>Microsporum canis</i>	0,5	<i>Schizophyllum commune</i>	(0,125-0,25)
<i>Aspergillus terreus</i>	0,25	<i>Microsporum fulvum</i>	(0,5)	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	8,0
<i>Aspergillus ustus</i>	16,0	<i>Microsporum gypseum</i>	(0,008-0,5)	<i>Scytalidium dimidiatum</i>	(0,5)
<i>Aspergillus versicolor</i>	2,0	<i>Microsporum persicolor</i>	(0,25)	<i>Sporothrix schenckii</i>	2,0
<i>Bipolaris hawaiiensis</i>	(0,016)	<i>Mucor circinelloides</i>	16,0	<i>Trichoderma</i> sp.	(1,0)
<i>Bipolaris spicifera</i>	(0,016-0,125)	<i>Mucor hiemalis</i>	32,0	<i>Trichophyton krajdienii</i>	(0,063)
<i>Bipolaris</i> sp.	(0,125-1,0)	<i>Mucor mucedo</i>	(2,0)	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,125
<i>Bjerkandera adusta</i>	0,25	<i>Mucor racemosus</i>	(0,008-1,0)	<i>Trichophyton raubitschekii</i>	(0,25)
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,5	<i>Mucor ramosissimus</i>	(0,125-0,5)	<i>Trichophyton rubrum</i>	0,25
<i>Cladophialophora bantiana</i>	(0,031-0,5)	<i>Mucor rouxii</i>	(1,0-32,0)	<i>Trichophyton soudanense</i>	(0,5)
<i>Cladophialophora carionii</i>	0,5	<i>Mucor</i> sp.	16,0	<i>Trichophyton</i> sp.	0,063
<i>Coccidioides immitis</i>	0,5	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	2,0	<i>Trichophyton terrestre</i>	(0,125)
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	(0,5-16,0)	<i>Paecilomyces</i> sp.	0,5	<i>Trichophyton tonsurans</i>	0,125
<i>Cunninghamella blakesleeana</i>	(16,0)	<i>Paecilomyces variotii</i>	(0,016-0,063)	<i>Trichophyton verrucosum</i>	(0,5)
<i>Cunninghamella echinulata</i>	(4,0-16,0)	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	0,125	<i>Tritirachium</i> sp.	(1,0-16,0)
<i>Cunninghamella elegans</i>	(16,0)	<i>Penicillium marneffeii</i>	0,016	<i>Ulocladium</i> sp.	(0,25)
<i>Cunninghamella</i> sp.	2,0	<i>Penicillium</i> sp.	1,0	<i>Wangiella dermatitidis</i>	(0,063-0,125)
<i>Curvularia lunata</i>	(0,016-0,25)	<i>Phialophora</i> sp.	(0,125-32,0)		

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

b : Pour les cas où le nombre de souches étudiées était < 10, la plage de CMI est indiquée entre parenthèses.

Les CMI₉₀ du posaconazole pour les souches de levures étudiées sont résumées au tableau 20.

Tableau 20 – CMI₉₀ pour les souches de levures étudiées

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

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

b : Pour les cas où le nombre de souches étudiées était < 10, la plage de CMI est indiquée entre parenthèses.

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

Pharmacorésistance

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

Associations d'antifongiques

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicité à long terme

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

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

Lors d'une étude d'une durée de 12 mois comportant l'administration à des chiens de doses de posaconazole pouvant atteindre 30 mg/kg, la phospholipidose neuronale est apparue après environ trois mois d'administration; elle ne s'est pas aggravée au fil du temps mais était toujours présente au bout de trois mois. On n'a observé aucune modification d'ordre neurologique ou dégénératif dans les neurones visés, pas plus que d'altérations fonctionnelles chez le chien. Chez des singes auxquels on a administré des doses quotidiennes de 180 mg/kg de posaconazole pendant 12 mois, aucune neurotoxicité ni aucun signe relevé par l'étude neuropathologique n'ont été imputés au posaconazole.

Effets toxiques sur la reproduction

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

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

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

Pouvoir mutagène

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

Pouvoir cancérigène

Aucun néoplasme imputable au médicament n'a été observé chez les rats ou les souris traités au posaconazole pendant deux ans à des doses inférieures à la dose maximale tolérée. Au cours d'une étude de carcinogénicité de 2 ans, des rats ont reçu du posaconazole par voie orale en doses pouvant atteindre 20 mg/kg (femelles) ou 30 mg/kg (mâles). Ces doses correspondent à 3,9 ou à 3,5 fois l'exposition obtenue au moyen d'une posologie de 400 mg 2 f.p.j., respectivement, d'après l'ASC à l'état d'équilibre chez des volontaires en santé ayant ingéré un repas riche en matières grasses (posologie de 400 mg 2 f.p.j.). Les souris, elles, ont reçu des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour, soit 4,8 fois l'exposition obtenue au moyen d'une posologie de 400 mg 2 f.p.j.

Tolérance locale

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

Études d'immunotoxicité

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

BIBLIOGRAPHIE

1. CACCIAPUOTI, A., D. LOEBENBERG, E. CORCORAN, F. MENZE, fils, E. L. MOSS, fils, C. NORRIS, M. MICHALSKI, K. RAYNOR, J. HALPERN, C. MENDRICK, B. ARNOLD, B. ANTONACCI, R. PARMEGIANI, T. YAROSH-TOMAINÉ, G. H. MILLER et R. S. HARE. « In Vitro and In Vivo Activities of SCH 56592 (Posaconazole), a New Triazole Antifungal Agent, Against *Aspergillus* and *Candida* », *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, vol. 44, n° 8, août 2000, p. 2017-2022.
2. MANAVATHU, E. K., J. L. CUTRIGHT, D. LOEBENBERG et P. H. CHANDRASEKAR. « A Comparative Study of the In Vitro Susceptibilities of Clinical and Laboratory-Selected Resistant Isolates of *Aspergillus* spp. to Amphotericin B, Itraconazole, Voriconazole and Posaconazole (SCH 56592) », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 46, n° 2, août 2000, p. 229-234.
3. MELLINGHOFF, I. K., D. J. WINSTON., G. MUKWAYA et G. J. SCHILLER. « Treatment of *Scedosporium Apiospermum* Brain Abscesses with Posaconazole », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 12, 15 juin 2002, p. 1648-1650.
4. NOMEIR, A. A., P. KUMARI, M. J. HILBERT., S. GUPTA, D. LOEBENBERG, A. CACCIAPUOTI, R. HARE, G. H. MILLER, C. C. LIN et M. N. CAYEN. « Pharmacokinetics of SCH 56592, a New Azole Broad-Spectrum Antifungal Agent, in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Cynomolgus Monkeys », *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, vol. 44, n° 3, mars 2000, p. 727-731.
5. PETRAITIENE, R., V. PETRAITIS, A. H. GROLL, T. SEIN, S. PISCITELLI, M. CANDELARIO, A. FIELD-RIDLEY, N. AVILA, J. BACHER et T. J. WALSH. « Antifungal Activity and Pharmacokinetics of Posaconazole (SCH 56592) in Treatment and Prevention of Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis: Correlation with Galactomannan Antigenemia », *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, vol. 45, n° 3, mars 2001, p. 857-869.
6. SABATELLI, F., R. PATEL, P. A. MANN, C. A. MENDRICK, C. C. NORRIS, R. HARE, D. LOEBENBERG, T. A. BLACK et P. M. McNICHOLAS. « In vitro activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, and Amphotericin B against a large collection of clinically important moulds and yeasts », *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, vol. 50, n° 6, juin 2006, p. 2009-2015.
7. TOBON, A. M., M. ARANGO, D. FERNANDEZ et A. RESTREPO. « Mucormycosis (Zygomycosis) in a Heart-Kidney Transplant Recipient: Recovery After Posaconazole Therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n° 11, 1^{er} juin 2003, p. 1488-1491.

8. VAN BURIK, J. H., R. S. HARE, H. F. SOLOMON, M. L. CORRADO et D. P. KONTOYIANNIS. « Posaconazole Is Effective as Salvage Therapy in Zygomycosis: A Retrospective Summary of 91 Cases », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, 1^{er} avril 2006, p. e61-e65.
9. VAZQUEZ, J. A., D. J. SKIEST, L. NIETO, R. NORTHLAND, I. SANNE, J. GOGATE, W. GREAVES et R. ISAACS. « A Multicenter Randomized Trial Evaluating Posaconazole versus Fluconazole for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Subjects with HIV/AIDS », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, 15 avril 2006, p. 1179-1186.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 POSANOL^{MC}

Suspension orale de posaconazole

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de POSANOL^{MC} et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de POSANOL^{MC}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre ce médicament. Conservez-le; vous aurez peut-être besoin de le relire. Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit. Il pourrait être dangereux pour d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

- POSANOL^{MC} peut être utilisé pour prévenir les infections fongiques invasives à *Aspergillus* et à *Candida* chez les patients âgés de 13 ans ou plus dont le système immunitaire pourrait être affaibli par d'autres médicaments ou des maladies.
- POSANOL^{MC} peut être utilisé pour traiter les types suivants d'infections fongiques chez les patients âgés de 13 ans ou plus :
 - infections causées par des champignons de la famille *Aspergillus* qui n'ont pas été guéries malgré un traitement au moyen de certains antifongiques – l'amphotéricine B ou l'itraconazole – ou lorsqu'il a fallu mettre fin à l'utilisation de ces médicaments.
- POSANOL^{MC} peut être utilisé pour traiter, chez les patients âgés de 13 ans ou plus, des infections dans la bouche ou dans la gorge (connues sous le nom de « muguet »), causées par des champignons appelés *Candida*.

Les effets de ce médicament

POSANOL^{MC} appartient à un groupe de médicaments appelés les antifongiques triazolés. Ces médicaments servent à traiter une vaste gamme d'infections fongiques. POSANOL^{MC} agit en détruisant certains types de champignons qui peuvent causer des infections chez l'humain ou en empêchant leur croissance.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Si vous êtes hypersensible (allergique) au posaconazole ou à l'un des excipients (voir la section sur les ingrédients non médicinaux importants).
- Si vous prenez les médicaments suivants, car ils peuvent interagir avec POSANOL^{MC}:
 - alcaloïdes de l'ergot;
 - cisapride;
 - pimozide;
 - quinidine;
 - terfénadine;
 - astémizole.

L'ingrédient médicinaux

Le posaconazole

Les ingrédients non médicinaux importants

Acide citrique monohydraté, arôme artificiel de cerise, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, dioxyde de titane, eau purifiée, glucose liquide, glycérine, gomme de xanthane, polysorbate 80 et siméthicone. La liste complète des ingrédients non médicinaux figure sur l'étiquette de POSANOL^{MC}.

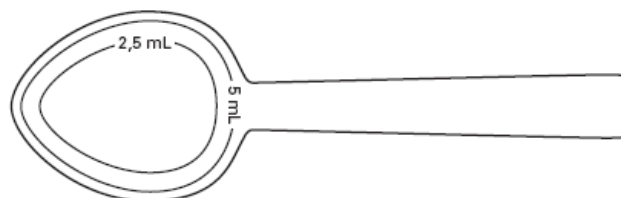
Si vous savez que vous ne tolérez pas le glucose, veuillez en parler à votre médecin avant de prendre POSANOL^{MC}.

La présentation

Suspension orale dosée à 40 mg/mL

POSANOL^{MC} est une suspension orale blanche (105 mL) à saveur de cerise présentée en flacon de verre ambré. Une cuiller doseuse est fournie avec chaque flacon pour la prise de doses de 2,5 et de 5 mL du médicament.

Il est recommandé de rincer la cuiller à l'eau après chaque utilisation et avant l'entreposage.



MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **Interactions médicamenteuses (voir les sections *Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament* et *Interactions médicamenteuses*).**
- **Effets sur le cœur (voir les sections *Mises en garde et précautions* et *Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires*).**
- **Problèmes de foie (voir les sections *Mises en garde et précautions* et *Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires*).**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser POSANOL^{MC} si vous présentez l'un des problèmes énumérés ci-après.

– Vous avez déjà fait une réaction allergique à d'autres antifongiques comme le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou le voriconazole.

– Vous prenez certains médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, comme la cyclosporine, le tacrolimus ou le sirolimus. Des cas de toxicité grave et, rarement fatale, se sont produits lorsque la cyclosporine était prise en même temps que POSANOL^{MC}. Il se pourrait donc que votre médecin modifie la dose de ces immunosuppresseurs ou qu'il en vérifie la concentration dans votre sang pendant votre traitement par POSANOL^{MC}.

– Vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie.

– Vous prenez ou avez déjà pris d'autres médicaments, même ceux qu'on peut obtenir sans ordonnance. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont POSANOL^{MC} agit, ou POSANOL^{MC} pourrait modifier la façon d'agir de ces médicaments. Veuillez lire la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour connaître les médicaments qui pourraient interagir avec POSANOL^{MC}.

– Vous avez l'un des problèmes suivants : antécédents de maladie de cœur ou battements de cœur irréguliers.

Vous allaitez. N'allaiter pas pendant votre traitement par POSANOL^{MC}, à moins que votre médecin ne vous le permette.

– Vous êtes enceinte ou comptez le devenir. Ne prenez pas POSANOL^{MC} pendant votre grossesse, à moins que votre médecin ne vous le permette. Utilisez un moyen de contraception efficace si vous êtes une femme en âge de devenir enceinte. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par POSANOL^{MC}.

– Vous croyez ne pas tolérer le galactose ou souffrir de malabsorption du glucose-galactose. Veuillez vous renseigner auprès de votre médecin avant de commencer à prendre POSANOL^{MC}, car ce médicament contient du glucose.

Il se peut que votre médecin demande que vous subissiez des analyses de sang durant le traitement par POSANOL^{MC}.

Si vous devenez somnolent(e) ou que votre vue s'embrouille, veuillez en informer votre médecin, car ces effets pourraient nuire à capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Communiquez avec votre médecin si vous éprouvez des vomissements ou une diarrhée graves, car l'efficacité de POSANOL^{MC} pourrait s'en trouver limitée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments, même ceux qui s'achètent sans ordonnance, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant votre traitement par POSANOL^{MC} :

- cisapride* (utilisé pour traiter les troubles d'estomac);
- pimozide (utilisé pour traiter les maladies mentales);
- quinidine (utilisée pour traiter les battements irréguliers du cœur);
- alcaloïdes de l'ergot (utilisés pour traiter les migraines et d'autres troubles);
- terfénadine* (utilisée pour traiter les allergies);
- astémizole* (utilisé pour traiter les allergies).

Certains médicaments peuvent modifier les concentrations de POSANOL^{MC} dans l'organisme; il faut donc éviter de les prendre en même temps que POSANOL^{MC} si possible. Si vous prenez ou prévoyez cesser de prendre l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin :

- rifabutine ou rifampine (utilisées pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose);
- phénytoïne (utilisée pour traiter les convulsions);
- cimétidine (utilisée pour traiter les ulcères d'estomac).

* Ces médicaments ne sont plus offerts au Canada.

POSANOL^{MC} peut faire varier la concentration sanguine de certains médicaments que vous prenez peut-être. Si vous prenez ou prévoyez cesser de prendre l'un de ces médicaments avant d'entreprendre le traitement par POSANOL^{MC}, informez-en votre médecin, car il devra peut-être surveiller la concentration du médicament dans votre sang ou modifier la posologie :

- alcaloïdes de la pervenche (utilisés pour traiter le cancer);
- cyclosporine (utilisée chez les greffés);
- tacrolimus (utilisé chez les greffés);
- sirolimus (utilisé chez les greffés);
- rifabutine (utilisée pour traiter les infections bactériennes);
- midazolam (utilisé comme sédatif, pour favoriser le sommeil);
- statines (utilisées pour abaisser le taux de cholestérol);
- inhibiteurs calciques (utilisés pour baisser la tension artérielle);
- digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez prendre POSANOL^{MC} strictement selon les directives du médecin. Celui-ci vérifiera votre réponse et votre état pour déterminer la dose de POSANOL^{MC} nécessaire. Agitez bien le flacon avant chaque utilisation.

Posologie habituelle (adultes et enfants de 13 ans ou plus)

Prenez chaque dose de POSANOL^{MC} avec des aliments, ou un supplément nutritionnel si vous ne pouvez prendre un repas complet, pour que le médicament soit bien absorbé.

Indication	Dose
Prévention de certaines infections fongiques sévères	Prendre 200 mg (5 mL) 3 fois par jour avec des aliments ou un supplément nutritionnel.
Traitement de certaines infections fongiques réfractaires (non guéries par d'autres traitements)	Prendre 400 mg (deux cuillerées de 5 mL) de suspension 2 fois par jour avec des aliments ou un supplément nutritionnel. Si vous ne pouvez prendre ni aliments ni suppléments nutritionnels, votre médecin vous demandera de prendre 200 mg (5 mL) 4 fois par jour.
Traitement initial du muguet	Le premier jour du traitement, prendre 100 mg (2,5 mL) 2 fois par jour. Les jours suivants, prendre 100 mg (2,5 mL) 1 fois par jour avec des aliments ou un supplément nutritionnel.

Votre médecin établira la durée de votre traitement; il pourra modifier votre dose en fonction de votre état. Ne mettez pas fin à votre traitement prématurément, car il se pourrait que votre infection ne soit pas entièrement guérie. Si vous prenez POSANOL^{MC} pour prévenir des infections, suivez en entier le traitement prescrit par votre médecin, car il se pourrait que votre système immunitaire soit encore affaibli et que le médicament soit encore nécessaire pour prévenir l'infection, même si vous vous sentez bien.

Surdose :

Si vous prenez une dose de POSANOL^{MC} supérieure à celle qui vous a été prescrite (ou qu'une autre personne prend votre suspension), consultez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de la santé. Apportez votre flacon de suspension POSANOL^{MC}.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, POSANOL^{MC} peut causer des effets secondaires. Si c'est le cas, ces effets seront probablement mineurs et passagers. Si vous éprouvez une réaction qui persiste, qui vous incommode ou que vous croyez sérieuse, veuillez en informer votre médecin.

Les effets secondaires fréquents (qui se produisent chez au moins 1 patient sur 100) sont les suivants :

maux de tête; étourdissements; engourdissement ou fourmillement; somnolence; malaise ou sensation de malaise; perte d'appétit; maux d'estomac; diarrhée; dérangements d'estomac; nausée; vomissements; flatulence (excès de gaz dans le tube digestif); sécheresse de la bouche; résultats anormaux aux épreuves de la fonction du foie; éruption cutanée; faiblesse; fatigue; diminution du nombre de globules blancs (ce qui accroît le risque d'infections); fièvre; quantité anormale de sels dans le sang.

Parmi les autres effets secondaires signalés, on compte des cas peu fréquents de réactions du foie (p. ex., une augmentation légère à modérée de certaines substances présentes dans le foie – appelées ALT, AST, phosphatases alcalines, bilirubine totale – et/ou une hépatite clinique). Ces résultats sont en général revenus à la normale après l'interruption du traitement par POSANOL^{MC}, et parfois sans même que le traitement par POSANOL^{MC} soit arrêté. Ces effets ont rarement commandé l'arrêt du traitement par POSANOL^{MC}. Dans de rares cas, on a signalé des réactions plus graves du foie comme la cholestase (accumulation de bile dans le foie) ou l'insuffisance hépatique chez des patients souffrant de maladies graves (p. ex., de leucémie ou d'autres types de cancer du sang) au cours du traitement par POSANOL^{MC}. Comme il a été démontré que POSANOL^{MC} affecte le foie des patients qui ont déjà des problèmes de foie, il se pourrait que votre médecin commande des analyses de sang pour surveiller le fonctionnement de votre foie. Les symptômes indiquant des troubles du foie comprennent un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des symptômes qui rappellent la grippe ou l'impression d'une plus grande fatigue, des maux d'estomac, une légère coloration des selles, la nausée et les vomissements. Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Des événements indésirables peu fréquents ou rares, liés au traitement, sérieux et importants sur le plan médical se sont produits durant les essais cliniques réalisés avec le posaconazole. Ils comprenaient un mauvais fonctionnement des glandes surrénales; des troubles cardiaques comme des battements de cœur très rapides, très lents ou irréguliers (torsade de pointes); des résultats anormaux aux tests pour le cœur (comme les électrocardiogrammes qui illustrent le rythme du cœur); des réactions allergiques graves, y compris la formation de cloques et le décollement de lambeaux de peau sur une grande partie du corps. On a décrit de rares cas de syndrome urémique et hémolytique (problème touchant les vaisseaux sanguins qui cause une diminution du nombre de globules rouges et une insuffisance rénale) et de purpura thrombocytopénique thrombotique (trouble grave du sang qui cause la formation d'ecchymoses, la confusion, de la fièvre et la diminution du nombre de plaquettes); ils se sont produits surtout chez des patients qui recevaient de la cyclosporine ou du tacrolimus en même temps que le posaconazole pour la prise en charge d'un rejet de greffon ou de la réaction du greffon contre l'hôte.

Si vous éprouvez un effet secondaire qui n'a pas été mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Troubles du sang , y compris la diminution du nombre de globules blancs et d'autres cellules sanguines, ce qui entraîne les symptômes suivants : infections plus fréquentes, fièvre, saignements et formation d'ecchymoses.		√	
Peu fréquent	Troubles du foie , y compris l'insuffisance hépatique, ce qui entraîne les symptômes suivants : urine foncée, selles pâles, jaunissement de la peau et du blanc des yeux			√
Très peu fréquent	Troubles du cœur , y compris des battements très lents, très rapides ou irréguliers.			√
Rare	Réaction allergique grave entraînant des symptômes comme la formation de cloques, le décollement de lambeaux de peau et les éruptions cutanées.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de POSANOL^{MC}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez-le à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Ne le congélez pas. Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Utilisez la suspension dans les 4 semaines qui suivent l'ouverture du flacon.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada aux coordonnées ci-dessous.

Téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345
Télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789
Courriel : cadrmc@hc-sc.gc.ca

Courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Merck Canada Inc., au 1 800 463-5442. Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc. Dernière révision : le 21 février 2011.