

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 40 mg/mL, suspension buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque mL de suspension buvable contient 40 mg de posaconazole.

### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 mL de suspension.

Ce médicament contient 10 mg de benzoate de sodium (E211) pour 5 mL de suspension.

Ce médicament contient jusqu'à 1,25 mg d'alcool benzylique pour 5 mL de suspension.

Ce médicament contient jusqu'à 24,75 mg de propylène glycol (E1520) pour 5 mL de suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension buvable

Suspension blanche

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Noxafil suspension buvable est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :

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

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

Noxafil suspension buvable est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients suivants :

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

Veillez-vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de Noxafil solution à diluer pour perfusion et Noxafil comprimés gastro-résistants pour l'utilisation en traitement de première intention de l'aspergillose invasive.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### **Non-interchangeabilité entre Noxafil suspension buvable et Noxafil comprimés ou Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable**

Noxafil suspension buvable est uniquement indiqué chez l'adulte ( $\geq 18$  ans). Une autre formulation (Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable) est disponible pour les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans).

La suspension buvable n'est interchangeable ni avec le comprimé, ni avec la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable du fait des différences dans les posologies, les modalités de prise vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

#### Posologie

Noxafil est également disponible en comprimé gastro-résistant de 100 mg, en solution à diluer pour perfusion de 300 mg et en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable de 300 mg. Noxafil comprimés fournit généralement des expositions plasmatiques au médicament plus élevées que Noxafil suspension buvable, à jeun et après un repas. Par conséquent, les comprimés sont la formulation à privilégier par rapport à la suspension buvable pour optimiser les concentrations plasmatiques.

La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

**Tableau 1.** Posologie recommandée chez l'adulte selon l'indication

<b>Indication</b>	<b>Posologie et durée du traitement</b> (Voir rubrique 5.2)
Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/patients avec IFI intolérants au traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	200 mg (5 mL) 4 fois par jour. Chez les patients qui peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel : 400 mg (10 mL) deux fois par jour pendant ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.
Candidoses oropharyngées	Dose de charge de 200 mg (5 mL) une fois par jour le premier jour, puis 100 mg (2,5 mL) une fois par jour pendant 13 jours. Chaque dose de Noxafil doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante.
Prophylaxie des infections fongiques Invasives	200 mg (5 mL) trois fois par jour. Chaque dose de Noxafil doit être administrée pendant ou immédiatement après un repas, ou un complément nutritionnel chez les patients qui ne peuvent tolérer la nourriture de manière à augmenter l'absorption orale et permettre une exposition satisfaisante. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par Noxafil doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et

	doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm <sup>3</sup> .
--	--

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la suspension buvable de posaconazole n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite. Deux autres formulations orales, Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et Noxafil comprimés, sont disponibles pour la population pédiatrique.

### Mode d'administration

Voie orale

La suspension buvable doit être bien agitée avant utilisation.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Hypersensibilité

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

#### Toxicité hépatique

Des réactions hépatiques (par exemple, des élévations d'intensité faible à modérée des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et/ou hépatite clinique) ont été rapportées lors du traitement

par posaconazole. Les tests élevés de la fonction hépatique ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement et dans certains cas ces tests se sont normalisés sans interruption de celui-ci. Rarement, des réactions hépatiques plus sévères, avec décès du patient ont été rapportées. Le posaconazole doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique en raison de l'expérience clinique limitée et de la possibilité que les taux plasmatiques de posaconazole puissent être plus élevés chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Surveillance de la fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole. L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

#### Allongement du QTc

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

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

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

#### Interactions médicamenteuses

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

#### Midazolam et autres benzodiazépines

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

#### Toxicité avec la vincristine

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

#### Toxicité avec le vénétoclax

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

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

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

Troubles gastro-intestinaux

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

Glucose

Ce médicament contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 mL de suspension. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

Benzoate de sodium

Ce médicament contient 10 mg de benzoate de sodium (E211) pour 5 mL de suspension.

Alcool benzylique

Ce médicament contient jusqu'à 1,25 mg d'alcool benzylique pour 5 mL de suspension. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions anaphylactoïdes.

Propylène glycol

Ce médicament contient jusqu'à 24,75 mg de propylène glycol (E1520) pour 5 mL de suspension.

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

Effets des autres médicaments sur le posaconazole

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

*Rifabutine*

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

*Efavirenz*

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

*Fosamprénavir*

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la  $C_{max}$  et l'ASC de la suspension buvable

de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, 200 mg 2 fois par jour le 2<sup>ème</sup> jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprenavir quand le fosamprenavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

#### *Phénytoïne*

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

#### *Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et inhibiteurs de la pompe à protons*

Les concentrations plasmatiques de posaconazole ( $C_{max}$  et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique.

L'administration concomitante du posaconazole et des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> doit être évitée si possible.

De même, l'administration de 400 mg de posaconazole avec l'esomeprazole (40 mg par jour) a diminué les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et l'ASC respectivement de 46 % et 32 %, par rapport à une dose de 400 mg de posaconazole seul. L'administration concomitante de posaconazole avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée si possible.

#### *Nourriture*

L'absorption du posaconazole est significativement augmentée par la prise de nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Effets du posaconazole sur d'autres médicaments

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'administration concomitante du posaconazole avec les substrats du CYP3A4 peut induire une importante augmentation d'exposition aux substrats du CYP3A4 comme expliqué ci-dessous par les effets du tacrolimus, du sirolimus, de l'atazanavir et du midazolam. La prudence est recommandée pendant l'administration concomitante du posaconazole et des substrats du CYP3A4 par voie intraveineuse, et la posologie du substrat du CYP3A4 peut nécessiter d'être réduite. Si le posaconazole est utilisé simultanément avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques peut être associée à des effets indésirables inacceptables, les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou les effets indésirables doivent être surveillés étroitement et la posologie ajustée si nécessaire. Plusieurs études d'interaction ont été conduites chez des volontaires sains chez qui une exposition plus importante au posaconazole a été observée, en comparaison aux patients ayant reçus la même dose. L'effet du posaconazole sur les substrats du CYP3A4 chez les patients peut être légèrement inférieur à celui observé chez les volontaires sains, et être variable entre les patients eux-mêmes du fait de l'exposition variable au posaconazole parmi les patients. L'effet de l'administration concomitante avec le posaconazole sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 peut également varier chez un même patient, à moins que le posaconazole ne soit administré d'une manière strictement standardisée avec la nourriture, la nourriture ayant un effet important sur l'exposition au posaconazole (voir rubrique 5.2).

#### *Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4)*

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

#### *Alcaloïdes de l'ergot de seigle*

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

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

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

*Vinca-alcaloïdes*

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

*Rifabutine*

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

*Sirolimus*

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

*Ciclosporine*

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

*Tacrolimus*

Le posaconazole a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du tacrolimus (dose unique de 0,05 mg/kg de poids corporel) de 121 % et 358 % respectivement. Des interactions cliniquement significatives entraînant



l'hospitalisation et/ou l'arrêt du posaconazole ont été rapportés lors des essais cliniques d'efficacité. A l'initiation d'un traitement par posaconazole chez des patients recevant préalablement du tacrolimus, la dose de tacrolimus doit être diminuée (pour exemple, administrer environ un tiers de la dose en cours). Par conséquent, les concentrations sanguines de tacrolimus doivent être surveillées étroitement pendant la coadministration jusqu'à l'arrêt du traitement par le posaconazole, et la dose de tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

#### *Inhibiteurs de la protéase du VIH*

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

#### *Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Digoxine*

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

#### *Sulfonylurées*

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

#### *Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ou trétinoïne*

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

#### *Vénétoclax*

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

#### Population pédiatrique

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

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

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

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

#### Allaitement

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

#### Fertilité

Le posaconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg (1,7 fois les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre avec un schéma de 400 mg deux fois par jour chez les volontaires sains) ou des rats femelles jusqu'à la dose de 45 mg/kg (2,2 fois avec un schéma de 400 mg deux fois par jour). Il n'existe pas d'expérience clinique évaluant l'impact du posaconazole sur la fertilité chez l'homme.

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du posaconazole en suspension buvable a été évaluée chez plus de 2 400 patients et volontaires sains au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Les effets indésirables graves, liés au traitement, les plus fréquemment rapportés incluaient nausées, vomissements, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine.

### Tableau des effets indésirables

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

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

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

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

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

§ Voir rubrique 4.4.

### Description de certains effets indésirables

#### Affections hépatobiliaires

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC04.

#### Mécanisme d'action

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

#### Microbiologie

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

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

### Résistance

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

### Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces d'*Aspergillus*.

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

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

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

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

### Concentrations critiques

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

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

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

### Association avec d'autres médicaments antifongiques

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

### Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

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

### Expérience clinique

#### Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole

##### *Aspergillose invasive*

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

posaconazole. La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires au traitement antérieur, à la fois dans le groupe posaconazole (88 %) et dans le groupe contrôle externe (79 %).

Comme indiqué dans le Tableau 3, une réponse positive (résolution complète ou partielle) a été observée à la fin du traitement chez 42 % des patients traités par posaconazole comparé à 26 % dans le groupe externe. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée et donc toute comparaison avec le groupe contrôle externe doit être considérée avec prudence.

**Tableau 3.** Efficacité globale de la suspension buvable de posaconazole à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive en comparaison avec le groupe contrôle externe

	<b>Suspension buvable de posaconazole</b>	<b>Groupe contrôle externe</b>
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Succès par espèce</b>		
Toutes espèces confirmées mycologiquement		
Espèces d' <i>Aspergillus</i> <sup>1</sup>	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 %)

#### Espèces de *Fusarium*

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

#### *Chromoblastomycose/Mycétome*

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

#### *Coccidioïdomycose*

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

#### *Traitement de la candidose oropharyngée sensible aux azolés*

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

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

**Tableau 4.** Taux de succès cliniques dans les candidoses oropharyngées

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

<sup>1</sup> Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

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

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

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

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

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

Dans les deux études en prophylaxie, l'aspergillose était l'infection survenue sous prophylaxie la plus fréquente. Voir les Tableaux 5 et 6 pour les résultats des deux études. Il y a eu peu d'infections à *Aspergillus* survenues sous prophylaxie chez les patients recevant le posaconazole en prophylaxie par rapport aux patients du groupe contrôle.

**Tableau 5.** Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

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

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

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

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités



**Tableau 6.** Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives.

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

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

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

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

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

### Population pédiatrique

Aucune dose de posaconazole en suspension buvable ne peut être recommandée pour les patients pédiatriques. Cependant, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'autres formulations de posaconazole (Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable ; Noxafil solution à diluer pour perfusion) ont été établies chez les patients pédiatriques de 2 ans à moins de 18 ans. Se référer à leurs RCP pour plus d'informations.

### Evaluation de l'électrocardiogramme

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le posaconazole est absorbé avec un T<sub>max</sub> médian de 3 heures (chez les patients alimentés). La pharmacocinétique du posaconazole est linéaire suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples jusqu'à 800 mg lorsque le traitement est administré avec un repas riche en graisse. Il n'a pas été observé d'augmentation supplémentaire de l'exposition à des doses journalières supérieures à 800 mg chez des patients et des volontaires sains. A jeun, l'ASC a augmenté en moindre proportion au-delà de la dose de 200 mg. Chez les volontaires sains à jeun, le fractionnement de la dose journalière totale (800 mg) en 200 mg quatre fois par jour comparé à 400 mg deux fois par jour, a montré une augmentation de l'exposition du posaconazole de 2,6 fois.

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

L'absorption de posaconazole est significativement augmentée, avec une  $C_{\max}$  et une ASC augmentées respectivement d'environ 330 % et 360 %, lorsque le posaconazole 400 mg (une fois par jour) est administré pendant ou immédiatement après un repas riche en graisse (~ 50 grammes de graisse) par rapport à l'administration avant un repas. L'ASC du posaconazole est 4 fois supérieure quand il est administré avec un repas riche en graisse (~ 50 grammes de graisse) et environ 2,6 fois supérieure quand il est administré avec un repas pauvre en graisse ou avec un complément nutritionnel (14 grammes de graisse) par rapport à une administration à jeun (voir rubriques 4.2 et 4.5).

### Distribution

Le posaconazole est lentement absorbé et lentement éliminé avec un large volume apparent de distribution (1 774 l) et il est fortement lié aux protéines (> 98 %), principalement à l'albumine sérique.

### Biotransformation

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

### Élimination

Le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne ( $t_{1/2}$ ) de 35 heures (de 20 à 66 heures). Après administration de  $^{14}\text{C}$ -posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). L'état d'équilibre est atteint dans les 7 à 10 jours suivant l'administration en doses multiples.

### Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

#### *Enfants (< 18 ans)*

Suite à l'administration de 800 mg par jour de posaconazole en dose fractionnée pour le traitement des infections fongiques invasives, les concentrations plasmatiques minimales moyennes de 12 patients âgés de 8 à 17 ans (776 ng/mL) étaient similaires aux concentrations de 194 patients âgés de 18 à 64 ans (817 ng/mL). De même, dans les études en prophylaxie, la concentration moyenne de posaconazole ( $C_{\text{moy}}$ ) à l'état d'équilibre était comparable parmi dix adolescents (âgés de 13 à 17 ans) à la  $C_{\text{moy}}$  observée chez l'adulte ( $\geq 18$  ans). Dans une étude chez 136 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 11 mois à 17 ans, traités avec des doses de suspension buvable de posaconazole allant jusqu'à 18 mg/kg/jour réparties en 3 fois par jour, environ 50 % ont atteint la cible prédéfinie ( $C_{\text{moy}}$  au jour 7 entre 500 ng/mL et 2 500 ng/mL). En général, les expositions tendaient à être plus élevées chez les patients les plus âgés (de 7 ans à moins de 18 ans) que chez les patients plus jeunes (de 2 ans à moins de 7 ans).

#### *Genre*

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

#### *Personnes âgées*

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

#### *Origine ethnique*

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

### *Poids*

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

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

### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée ( $n=18$ ,  $Cl_{\text{cr}} \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère ( $n=6$ ,  $Cl_{\text{cr}} < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), l'ASC du posaconazole est fortement variable [ $> 96 \%$  CV (coefficient de variation)] comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale [ $< 40 \%$  CV]. Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

### *Insuffisance hépatique*

Après une dose orale unique de 400 mg de suspension buvable de posaconazole chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), ou sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) (6 par groupe), l'ASC moyenne était de 1,3 à 1,6 fois supérieure à l'ASC des sujets du groupe contrôle qui avaient une fonction hépatique normale. Les concentrations de posaconazole libre n'ont pas été déterminées et il ne peut pas être exclu qu'il y ait une plus grande augmentation de l'exposition au posaconazole libre que les 60 % d'augmentation observés dans l'ASC totale. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) a été prolongée d'environ 27 heures à ~ 43 heures dans les groupes respectifs. Aucune dose d'ajustement n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère mais il convient d'être prudent en raison du risque d'exposition plasmatique accrue.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

Aucun effet sur l'électrocardiogramme, y compris sur les intervalles QT et QTc, n'a été observé dans l'étude pharmacologique de sécurité de doses chez le singe à une exposition systémique 4,6 fois supérieure aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme. L'échocardiographie n'a montré aucun signe de décompensation cardiaque dans l'étude pharmacologique de sécurité chez le rat à une exposition systémique 1,4 fois supérieure à celle obtenue en thérapeutique. Une augmentation de la tension artérielle systolique (jusqu'à 29 mm-Hg) a été observée chez le rat et le

singe à une exposition systémique de 1,4 et 4,6 fois supérieure respectivement, à celles observées aux doses thérapeutiques chez l'homme.

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Polysorbate 80

Siméticone

Benzoate de sodium (E211)

Citrate de sodium dihydraté

Acide citrique monohydraté

Glycérol

Gomme xanthane

Glucose liquide

Dioxyde de titane (E171)

Arôme artificiel de cerise contenant de l'alcool benzylique et du propylène glycol (E1520)

Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Avant ouverture du flacon : 3 ans

Après première ouverture du flacon : 4 semaines

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/001

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

Date de première autorisation : 25 octobre 2005  
Date de dernier renouvellement : 25 octobre 2010

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>

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

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 100 mg, comprimés gastro-résistants

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé gastro-résistant contient 100 mg de posaconazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé gastro-résistant (comprimé)

Comprimé oblong de 17,5 mm de longueur avec un enrobage jaune, gravé « 100 » sur une face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Les comprimés gastro-résistants de Noxafil sont indiqués dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

- Aspergillose invasive

Les comprimés gastro-résistants de Noxafil sont indiqués dans le traitement des infections fongiques suivantes chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

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

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

Les comprimés gastro-résistants de Noxafil sont également indiqués en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte suivants (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

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

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Noxafil suspension buvable pour le traitement de la candidose oropharyngée.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

## Non-interchangeabilité entre Noxafil comprimés et Noxafil suspension buvable

Le comprimé n'est pas interchangeable avec la suspension buvable du fait des différences entre ces deux formulations dans les posologies, les modalités de prises vis-à-vis de la nourriture et les concentrations plasmatiques obtenues. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

### Posologie

Noxafil est également disponible en suspension buvable à 40 mg/mL, en solution à diluer pour perfusion à 300 mg et en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable à 300 mg. Noxafil comprimés fournit généralement des expositions plasmatiques au médicament plus élevées que Noxafil suspension buvable, à jeun et après un repas. Par conséquent, les comprimés sont la formulation à privilégier pour optimiser les concentrations plasmatiques.

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte est décrite dans le Tableau 1.

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est recommandé en administration orale chez les patients pédiatriques de 2 ans et plus pesant 40 kg ou moins. Se référer au RCP de la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable pour plus d'informations.

**Tableau 1.** Posologie recommandée chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg et chez l'adulte selon l'indication

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

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Aucune donnée clinique n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale

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

## **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hypersensibilité

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

### Toxicité hépatique

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



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

#### Surveillance de la fonction hépatique

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

L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

#### Allongement du QTc

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

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

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

#### Interactions médicamenteuses

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

#### Midazolam et autres benzodiazépines

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

#### Toxicité avec la vincristine

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

#### Toxicité avec le vénétoclax

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

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

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

#### Exposition plasmatique

Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole sont généralement plus élevées que celles obtenues avec la suspension buvable de posaconazole. Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients (voir rubrique 5.2).

#### Troubles gastro-intestinaux

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

#### Sodium

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

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

#### Effets des autres médicaments sur le posaconazole

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

#### *Rifabutine*

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

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprénavir*

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la  $C_{max}$  et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, 200 mg 2 fois par jour le 2<sup>ème</sup> jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

#### *Phénytoïne*

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

### *Antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> et inhibiteurs de la pompe à protons*

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé lors de l'utilisation concomitante de comprimés de posaconazole avec des antiacides, des antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> et des inhibiteurs de la pompe à protons. Aucun ajustement de dose n'est requis pour les comprimés de posaconazole en cas d'utilisation concomitante avec des antiacides, des antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> et des inhibiteurs de la pompe à protons.

### Effets du posaconazole sur d'autres médicaments

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

### *Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4)*

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

### *Alcaloïdes de l'ergot de seigle*

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

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

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

### *Vinca-alcaloïdes*

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

### *Rifabutine*

Le posaconazole a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC de la rifabutine de 31 % et de 72 % respectivement. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice

attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (voir également ci-dessus le paragraphe sur l'effet de la rifabutine sur les concentrations plasmatiques de posaconazole). Si ces médicaments sont administrés simultanément, une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à l'élévation des concentrations de rifabutine (par exemple, uvéite) est recommandée.

#### *Sirolimus*

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

#### *Ciclosporine*

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

#### *Tacrolimus*

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

#### *Inhibiteurs de la protéase du VIH*

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

des substrats du CYP3A4, est recommandée pendant l'administration concomitante avec le posaconazole.

#### *Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Digoxine*

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

#### *Sulfonylurées*

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

#### *Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ou trétinoïne*

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

#### *Vénétoclax*

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

#### Population pédiatrique

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

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

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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

### Posaconazole comprimés

La sécurité d'emploi du posaconazole en comprimé a été évaluée chez 104 volontaires sains et 230 patients au cours d'une étude clinique dans la prophylaxie antifongique. La sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé a été évaluée chez 288 patients au cours d'une étude clinique sur l'aspergillose, dans laquelle 161 patients ont reçu la solution à diluer pour perfusion et 127 patients ont reçu la formulation en comprimé.

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

La sécurité d'emploi du posaconazole comprimés a été évaluée chez 230 patients inclus dans l'étude clinique pivot. Ces patients ont été recrutés pour participer à une étude non comparative sur la sécurité et la pharmacocinétique des comprimés de posaconazole en prophylaxie antifongique. Les patients étaient immunodéprimés et présentaient des pathologies sous-jacentes telles que cancer

hématologique, neutropénie consécutive à une chimiothérapie ou maladie du greffon contre l'hôte, et avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement par posaconazole a été administré pendant une durée médiane de 28 jours. Parmi les patients, 20 ont reçu une dose journalière de 200 mg et 210 une dose journalière de 300 mg (après une administration deux fois par jour le premier jour dans chaque cohorte).

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

#### Tableau des effets indésirables

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

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

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent :	neutropénie
Peu fréquent :	thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique
Rare :	syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent :	réaction allergique
Rare :	réaction d'hypersensibilité
<b>Affections endocriniennes</b>	
Rare :	insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines, pseudoaldostéronisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent :	déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent :	hyperglycémie, hypoglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent :	rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil
Rare :	troubles psychotiques, dépression
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie
Peu fréquent :	convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie
Rare :	accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent :	vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée
Rare :	diplopie, scotome
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	

Rare :	baisse de l'audition
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent :	syndrome du QT long <sup>§</sup> , électrocardiogramme anormal <sup>§</sup> , palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie
Rare :	torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	hypertension
Peu fréquent :	hypotension, vascularite
Rare :	embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent :	toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée
Rare :	hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne anorectale
Peu fréquent :	pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, œdème de la bouche
Rare :	hémorragie gastro-intestinale, iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés)
Peu fréquent :	lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale
Rare :	insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	rash, prurit
Peu fréquent :	ulcération buccale, alopécie, dermatite, érythème, pétéchies
Rare :	syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent :	douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculo-squelettiques, douleur des extrémités
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
Rare :	acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent :	troubles menstruels
Rare :	douleur mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	



Fréquent :	pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
Peu fréquent :	œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, intolérance au médicament, sensation de nervosité, inflammation des muqueuses
Rare :	œdème de la langue, œdème facial
<b>Investigations</b>	
Peu fréquent :	modifications des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale

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

§ Voir rubrique 4.4.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Affections hépatobiliaires*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec les comprimés de posaconazole.

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC04.

#### Mécanisme d'action

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

#### Microbiologie

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

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

### Résistance

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

### Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces d'*Aspergillus*.

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

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

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

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

### Concentrations critiques

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

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

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

### Association avec d'autres médicaments antifongiques

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

## Expérience clinique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les séries d'échantillons pour les études pharmacocinétiques ont été prélevées le premier jour et à l'état d'équilibre le 8<sup>ème</sup> jour, pour tous les sujets de la Partie 1 et pour un sous-groupe de la Partie 2. En outre, des échantillons épars pour les études pharmacocinétiques ont été prélevés certains jours pendant l'état d'équilibre avant la dose suivante ( $C_{min}$ ) chez une population plus vaste. Sur la base de la moyenne des concentrations  $C_{min}$ , une prédiction de la concentration moyenne ( $C_{moy}$ ) a pu être calculée pour 186 sujets du groupe recevant 300 mg. Les analyses de pharmacocinétique menées sur la concentration moyenne  $C_{moy}$  ont montré que pour 81 % des sujets traités à une dose journalière de 300 mg, la prédiction de la concentration moyenne à l'état d'équilibre se situait entre 500 et 2 500 ng/mL. Un sujet (< 1 %) avait une prédiction de  $C_{moy}$  inférieure à 500 ng/mL et 19 % des sujets avaient une prédiction de  $C_{moy}$  supérieure à 2 500 ng/mL. La prédiction de  $C_{moy}$  moyenne à l'état d'équilibre obtenue pour l'ensemble des sujets était de 1 970 ng/mL.

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

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

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

Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole

*Aspergillose invasive*

La suspension buvable de posaconazole, à la dose de 800 mg/jour en doses fractionnées, a été évaluée pour le traitement des aspergilloses invasives chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B (formulations liposomales comprises) ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces traitements chez des patients traités en dernière ligne (étude 0041). Les résultats cliniques ont été comparés avec ceux d'un groupe contrôle externe issu d'une revue rétrospective de dossiers médicaux. Le groupe contrôle externe a inclus 86 patients traités avec les molécules disponibles (comme ci-dessus) principalement en même temps et sur les mêmes sites que les patients traités par le posaconazole. La plupart des cas d'aspergilloses ont été considérés comme réfractaires au traitement antérieur, à la fois dans le groupe posaconazole (88 %) et dans le groupe contrôle externe (79 %). Comme indiqué dans le Tableau 6, une réponse positive (résolution complète ou partielle) a été observée à la fin du traitement chez 42 % des patients traités par posaconazole comparé à 26 % dans le groupe externe. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée et donc toute comparaison avec le groupe contrôle externe doit être considérée avec prudence.

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

	Suspension buvable de posaconazole	Groupe contrôle externe
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Succès par espèce</b>		
Toutes espèces confirmées mycologiquement	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
Espèces d' <i>Aspergillus</i> <sup>2</sup>		
<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 %)

<sup>2</sup> Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

### Espèces de *Fusarium*

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

### *Chromoblastomycose/Mycétome*

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

### *Coccidioïdomycose*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

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

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

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

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

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

### Population pédiatrique

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

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole (Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable ; Noxafil solution à diluer pour perfusion) ont été établies chez les patients pédiatriques de 2 ans à moins de 18 ans. L'utilisation du posaconazole dans ces groupes d'âge est étayée par des études appropriées et bien contrôlées du posaconazole chez les adultes et des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi issues des études pédiatriques (voir rubrique 5.2). Aucun

nouveau signal de sécurité d'emploi associé à l'utilisation du posaconazole chez des patients pédiatriques n'a été identifié dans les études pédiatriques (voir rubrique 4.8).

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Evaluation de l'électrocardiogramme

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

#### Absorption

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

Chez des volontaires sains, après l'administration d'une dose unique de 300 mg de posaconazole comprimé avec un repas riche en graisse, l'ASC<sub>0-72 heures</sub> et la C<sub>max</sub> étaient supérieures, par rapport à celles suivant une administration à jeun (51 % et 16 % respectivement pour l'ASC<sub>0-72 heures</sub> et la C<sub>max</sub>). Basé sur un modèle pharmacocinétique de population, la C<sub>moy</sub> du posaconazole est augmentée de 20 % lorsqu'il est administré avec un repas comparativement à l'administration à jeun.

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

#### Distribution

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

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

#### Biotransformation

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

#### Élimination

Après administration des comprimés, le posaconazole est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne ( $t_{1/2}$ ) de 29 heures (de 26 à 31 heures) et une clairance apparente moyenne variant de 7,5 à 11 L/h. Après administration de <sup>14</sup>C-posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la



dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au 6<sup>ème</sup> jour à la dose de 300 mg (1 fois par jour, après deux fois par jour en dose de charge au jour 1).

#### Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

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

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

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

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

#### *Enfants (< 18 ans)*

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

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

#### *Genre*

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

#### *Personnes âgées*

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

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

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

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

#### *Origine ethnique*

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

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

#### *Poids*

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

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

#### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC du posaconazole est fortement variable [ $> 96$  % CV (coefficient de variation)] comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale [ $< 40$  % CV]. Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

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

#### *Insuffisance hépatique*

Après une dose orale unique de 400 mg de suspension buvable de posaconazole chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), ou sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) (6 par groupe), l'ASC moyenne était de 1,3 à 1,6 fois supérieure à l'ASC des sujets du groupe contrôle qui avaient une fonction hépatique normale. Les concentrations de posaconazole libre n'ont pas été déterminées et il ne peut pas être exclu qu'il y ait une plus grande augmentation de l'exposition au posaconazole libre que les 60 % d'augmentation observés dans l'ASC totale. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) a été prolongée d'environ 27 heures à ~ 43 heures dans les groupes respectifs. Aucune dose d'ajustement n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère mais il convient d'être prudent en raison du risque d'exposition plasmatique accrue.

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, des effets liés à l'inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées avec le posaconazole. Des effets suppressifs surrénaux ont été observés dans des études de toxicité chez le rat

et le chien à des expositions équivalentes ou supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme.

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

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

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

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

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

Dans une étude préclinique avec administration intraveineuse de posaconazole chez de très jeunes chiens (traités à l'âge de 2 à 8 semaines), une augmentation de l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux a été observée chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Aucune différence n'a été constatée dans l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux entre les animaux traités et témoins après la période ultérieure de 5 mois sans traitement. Aucune anomalie neurologique, comportementale ou de développement n'a été observée chez les chiens ayant présenté cette manifestation, et une manifestation cérébrale similaire n'a été constatée ni lors de l'administration de posaconazole par voie orale chez de jeunes chiens (âgés de 4 jours à 9 mois), ni lors de l'administration intraveineuse de posaconazole chez de jeunes chiens (âgés de 10 semaines à 23 semaines). La significativité clinique de cette observation est indéterminée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Acéto-succinate d'hypromellose  
Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Silice pour usage dentaire  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé  
Alcool polyvinylique  
Macrogol 3350  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés gastro-résistants de Noxafil 100 mg sont conditionnés en plaquette de PVC/polychlorotrifluoroéthylène laminé scellée par une feuille en aluminium.

Les comprimés gastro-résistants de Noxafil sont conditionnés en plaquette sous étuis de 24 (2x12) ou 96 (8x12) comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/002 24 comprimés  
EU/1/05/320/003 96 comprimés

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

Date de première autorisation : 25 octobre 2005  
Date de dernier renouvellement : 25 octobre 2010

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Noxafil 300 mg, solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg de posaconazole.

Chaque mL contient 18 mg de posaconazole.

### Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient 462 mg (20 mmol) de sodium.

Chaque flacon contient 6 680 mg de cyclodextrine (Sulfobutyle éther beta-cyclodextrine de sodium (SBECD)).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Liquide clair, incolore à jaune.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Noxafil solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

- Aspergillose invasive

Noxafil en solution à diluer pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte et les patients pédiatriques à partir de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

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

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

Noxafil solution à diluer pour perfusion est également indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients adultes et pédiatriques à partir de 2 ans suivants (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

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

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Noxafil suspension buvable pour l'utilisation dans la candidose oropharyngée.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

### Posologie

Noxafil est également disponible pour administration par voie orale (Noxafil en comprimé gastro-résistants à 100 mg, en suspension buvable à 40 mg/mL et en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable à 300 mg). Un passage à l'administration par voie orale est recommandé dès que l'état médical du patient le permet (voir rubrique 4.4).

La posologie recommandée est décrite dans le Tableau 1.

**Tableau 1.** Posologie recommandée selon l'indication

<b>Indication</b>	<b>Posologie et durée du traitement</b> (Voir rubrique 5.2)
Traitement de l'aspergillose invasive (chez l'adulte uniquement)	Dose de charge de 300 mg (solution à diluer pour perfusion à 300 mg ou trois comprimés à 100 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg (solution à diluer pour perfusion à 300 mg ou trois comprimés à 100 mg) une fois par jour les jours suivants. Chaque dose en comprimé peut être prise sans tenir compte de la prise d'aliment. La durée totale recommandée du traitement est de 6 à 12 semaines. Le passage de la solution intraveineuse à l'administration orale est approprié si le tableau clinique le justifie.
Infections fongiques invasives (IFI) réfractaires/patients avec IFI intolérants au traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	<p><b>Adultes :</b> Dose de charge de 300 mg de Noxafil deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.</p> <p><b>Patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans :</b> Dose de charge de 6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) deux fois par jour le premier jour, puis 6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) une fois par jour ensuite. La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.</p>
Prophylaxie des infections fongiques Invasives	<p><b>Adultes :</b> Dose de charge de 300 mg de Noxafil deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants. La durée de traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par Noxafil doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm<sup>3</sup>.</p> <p><b>Patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans :</b> Dose de charge de 6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) deux</p>

	<p>fois par jour le premier jour, puis 6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 300 mg) une fois par jour ensuite. La durée du traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire. Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie par Noxafil doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm<sup>3</sup>.</p>
--	--

Noxafil doit être administré par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse lente d'environ 90 minutes. Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus. Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ (voir rubriques 4.8 et 6.6).

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Une accumulation du véhicule intraveineux, le SBECD (sulfobutyle éther beta-cyclodextrine de sodium) est attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min). Les formulations orales de Noxafil doivent être utilisées chez de tels patients, à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation de Noxafil en solution à diluer pour perfusion. Les niveaux de créatinine sérique doivent être surveillés étroitement chez ces patients (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du posaconazole n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Aucune donnée clinique n'est disponible.

Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison de problèmes de sécurité préclinique (voir rubrique 5.3).

### Mode d'administration

Noxafil en solution à diluer pour perfusion nécessite une dilution avant l'administration (voir rubrique 6.6). Noxafil doit être administré par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse (IV) lente d'environ 90 minutes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.

Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ pour réduire le risque de réactions au site d'injection (voir rubriques 4.8).



### 4.3 Contre-indications

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

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

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

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

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

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Hypersensibilité

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

#### Toxicité hépatique

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

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

#### Surveillance des patients présentant une insuffisance rénale sévère

Du fait de la variabilité de l'exposition, le développement d'infections fongiques doit être surveillé étroitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Surveillance de la fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole. L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

#### Allongement du QTc

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

- Allongement du QTc congénital ou acquis
- Cardiomyopathie, particulièrement en présence d'une insuffisance cardiaque
- Bradycardie sinusale

- Présence d'arythmie symptomatique
- Utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (autres que ceux mentionnés à la rubrique 4.3).

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

Après administration de posaconazole solution à diluer pour perfusion chez des patients, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) moyennes sont 4 fois plus élevées qu'après l'administration de la suspension buvable. Une majoration de l'effet sur l'intervalle QTc ne peut être exclue. Une prudence particulière est recommandée lorsque le posaconazole est administré par voie périphérique, car la durée de perfusion recommandée de 30 minutes peut entraîner une augmentation supplémentaire de la  $C_{max}$ .

#### Interactions médicamenteuses

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

#### Midazolam et autres benzodiazépines

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

#### Toxicité avec la vincristine

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

#### Toxicité avec le vénétoclax

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

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

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

#### Exposition plasmatique

Après l'administration de posaconazole sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse, les concentrations plasmatiques sont généralement plus élevées que celles obtenues avec le posaconazole en suspension buvable. Après l'administration de posaconazole, les concentrations plasmatiques du posaconazole peuvent augmenter au cours du temps chez certains patients (voir rubrique 5.2).

#### Evènements thromboemboliques

Les évènements thromboemboliques ont été identifiés comme un risque potentiel du posaconazole en solution à diluer pour perfusion mais n'ont pas été observés pendant les études cliniques. Des cas de thrombophlébite ont été observés pendant les études cliniques. Surveiller étroitement tout signe ou symptôme d'évènements thromboemboliques (voir rubriques 4.8 et 5.3).

### Sodium

Ce médicament contient 462 mg (20 mmol) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS.

La dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 46 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS pour le sodium.

Noxafil 300 mg solution à diluer pour perfusion est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. Ceci doit être particulièrement pris en compte par ceux qui suivent un régime pauvre en sel.

### Cyclodextrine

Ce médicament contient 6 680 mg de cyclodextrine par flacon.

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

Les informations ci-dessous sont issues des données concernant le posaconazole en suspension buvable ou le début de la formulation du comprimé. Toutes les interactions médicamenteuses avec le posaconazole en suspension buvable, à l'exception de celles ayant un effet sur l'absorption du posaconazole (par modification du pH et de la motilité gastriques) sont considérées comme pertinentes également pour le posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

### Effets des autres médicaments sur le posaconazole

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

#### *Rifabutine*

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

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprénavir*

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la  $C_{max}$  et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, 200 mg 2 fois par jour le 2<sup>ème</sup> jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

#### *Phénytoïne*

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

### Effets du posaconazole sur d'autres médicaments

Le posaconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'administration concomitante du posaconazole avec les substrats du CYP3A4 peut induire une importante augmentation d'exposition

aux substrats du CYP3A4 comme expliqué ci-dessous par les effets du tacrolimus, du sirolimus, de l'atazanavir et du midazolam. La prudence est recommandée pendant l'administration concomitante du posaconazole et des substrats du CYP3A4 par voie intraveineuse, et la posologie du substrat du CYP3A4 peut nécessiter d'être réduite. Si le posaconazole est utilisé simultanément avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale, et pour lesquels une augmentation des concentrations plasmatiques peut être associée à des effets indésirables inacceptables, les concentrations plasmatiques du substrat du CYP3A4 et/ou les effets indésirables doivent être surveillés étroitement et la posologie ajustée si nécessaire.

#### *Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4)*

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

#### *Alcaloïdes de l'ergot de seigle*

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

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

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

#### *Vinca-alcaloïdes*

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

#### *Rifabutine*

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

#### *Sirolimus*

L'administration de doses répétées de suspension buvable de posaconazole (400 mg deux fois par jour pendant 16 jours) a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du sirolimus (2 mg dose unique) en moyenne de 6,7 fois et 8,9 fois (allant de 3,1 à 17,5 fois), respectivement, chez les sujets sains. L'effet du posaconazole sur le sirolimus chez les patients est inconnu, mais peut varier du fait d'une exposition au posaconazole variable selon les patients. L'administration concomitante du posaconazole avec le sirolimus n'est pas recommandée et doit être évitée autant que possible. Si la coadministration est inévitable, alors il est recommandé que la dose de sirolimus soit considérablement réduite au moment de l'initiation du traitement par le posaconazole avec une surveillance très fréquente des concentrations minimales sanguines de sirolimus. Les concentrations de sirolimus doivent être mesurées à l'initiation, pendant la coadministration, et à l'arrêt du traitement par le posaconazole, avec

des doses de sirolimus ajustées en conséquence. Il convient de noter que le rapport entre la concentration minimale de sirolimus et l'ASC est modifié lors de l'administration concomitante avec le posaconazole. Par conséquent, les concentrations minimales de sirolimus, qui sont comprises dans la marge thérapeutique habituelle peuvent diminuer, en-dessous des taux thérapeutiques. Aussi, les concentrations minimales qui se situent dans la partie supérieure de la marge thérapeutique habituelle doivent être ciblées et une attention particulière doit être portée aux signes et symptômes cliniques, aux paramètres de laboratoire et aux biopsies des tissus.

#### *Ciclosporine*

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

#### *Tacrolimus*

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

#### *Inhibiteurs de la protéase du VIH*

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

#### *Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4*

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

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

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

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

*Digoxine*

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

*Sulfonylurées*

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

*Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ou trétinoïne*

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

*Vénétoclax*

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

Population pédiatrique

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Le posaconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg (2,8 fois l'exposition obtenue avec une dose de 300 mg par voie intraveineuse chez l'homme) ou des

rats femelles jusqu'à la dose de 45 mg/kg (3,4 fois l'exposition obtenue avec une dose de 300 mg par voie intraveineuse chez les patients). Il n'existe pas d'expérience clinique évaluant l'impact du posaconazole sur la fertilité chez l'homme.

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

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

##### Posaconazole en solution à diluer pour perfusion

La sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion a été évaluée chez 72 volontaires sains et 268 patients au cours d'une étude clinique dans la prophylaxie antifongique. La sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en comprimé a été évaluée chez 288 patients au cours d'une étude clinique sur l'aspergillose, dans laquelle 161 patients ont reçu la solution à diluer pour perfusion et 127 patients ont reçu la formulation en comprimé.

Le posaconazole en solution à diluer pour perfusion a seulement été étudié chez des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) et chez des receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou à haut risque de la développer. La durée d'exposition maximale pour la solution à diluer pour perfusion était plus courte que celle pour la suspension buvable. L'exposition plasmatique après injection de la solution pour perfusion était plus élevée que celle observée pour la suspension buvable.

Dans les études initiales chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de posaconazole en perfusion de 30 minutes par un cathéter veineux périphérique a été associée à une incidence de 12% de réactions au site d'injection (incidence de thrombophlébites de 4 %). Des doses répétées de posaconazole administrées par un cathéter veineux périphérique ont été associées à une thrombophlébite (incidence de 60 %). Par conséquent, dans les études ultérieures le posaconazole a été administré par un cathéter veineux central. Si un cathéter veineux central n'était pas facilement disponible, les patients pouvaient recevoir une perfusion unique de 30 minutes par un cathéter veineux périphérique. Une durée de perfusion par voie périphérique supérieure à 30 minutes entraîne une incidence plus élevée de réactions au site de perfusion et de thrombophlébites.

La sécurité du posaconazole en solution à diluer pour perfusion a été évaluée chez 268 patients au cours des études cliniques. Les patients ont été recrutés pour participer à une étude non comparative sur la sécurité et la pharmacocinétique du posaconazole en solution à diluer pour perfusion en prophylaxie antifongique (Etude 5520). Onze patients ont reçu une dose unique de 200 mg de posaconazole en solution à diluer pour perfusion, 21 patients ont reçu une dose journalière de 200 mg pendant un délai médian de 14 jours, et 237 patients ont reçu une dose journalière de 300 mg pendant un délai médian de 9 jours. Il n'y a aucune donnée disponible pour une administration supérieure à 28 jours. Les données de tolérance chez le sujet âgé sont limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 25 %) apparus pendant la phase intraveineuse de l'administration de posaconazole, avec une dose de 300 mg une fois par jour étaient des diarrhées (32 %).

L'effet indésirable le plus fréquent (> 1 %) conduisant à un arrêt du traitement par posaconazole en solution à diluer pour perfusion à une dose journalière de 300 mg était la LMA (1 %).

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

Sécurité d'emploi du posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et en solution à diluer pour perfusion

La sécurité d'emploi du posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et en solution à diluer pour perfusion a été évaluée en prophylaxie chez 115 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans. Les patients pédiatriques immunodéprimés avec neutropénie connue ou attendue ont été exposés au posaconazole à 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 6 mg/kg.

Les effets indésirables rapportés étaient généralement cohérents avec ceux attendus dans une population pédiatrique en oncologie sous traitement pour une pathologie maligne, ou avec le profil de sécurité du posaconazole chez l'adulte.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 2 %) pendant le traitement étaient une élévation de l'alanine aminotransférase (2,6 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (3,5 %) et un rash (2,6 %).

Tableau des effets indésirables

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

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

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent :	neutropénie
Peu fréquent :	thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique
Rare :	syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathies, hémorragie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent :	réaction allergique
Rare :	réaction d'hypersensibilité
<b>Affections endocriniennes</b>	
Rare :	insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines, pseudoaldostéronisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent :	déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent :	hyperglycémie, hypoglycémie



<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent :	rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil
Rare :	troubles psychotiques, dépression
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie
Peu fréquent :	convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie
Rare :	accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent :	vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée
Rare :	diplopie, scotome
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Rare :	baisse de l'audition
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent :	syndrome du QT long <sup>§</sup> , électrocardiogramme anormal <sup>§</sup> , palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie,
Rare :	torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	hypertension,
Peu fréquent :	hypotension, thrombophlébite, vascularite
Rare :	embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent :	toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée
Rare :	hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne ano-rectale
Peu fréquent :	pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, œdème de la bouche
Rare :	hémorragie gastro-intestinale, iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés)
Peu fréquent :	lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale
Rare :	insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérixis

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	rash, prurit
Peu fréquent :	ulcération buccale, alopecie, dermatite, érythème, pétéchies
Rare :	syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent :	douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculo-squelettiques, douleur des extrémités
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
Rare :	acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent :	troubles menstruels
Rare :	douleur mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent :	pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
Peu fréquent :	œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, intolérance au médicament, sensation de nervosité, douleur au point d'injection, phlébite au point d'injection, thrombose au point d'injection, inflammation des muqueuses
Rare :	œdème de la langue, œdème facial
<b>Investigations</b>	
Peu fréquent :	modifications des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale

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

§ Voir rubrique 4.4.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Affections hépatobiliaires*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC04.

#### Mécanisme d'action

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

#### Microbiologie

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

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

#### Résistance

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

#### Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces d'*Aspergillus*.

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

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

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

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

#### Concentrations critiques

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

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

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

#### Association avec d'autres médicaments antifongiques

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

#### Expérience clinique

##### Résumé de l'étude de transition menée sur le posaconazole en solution à diluer pour perfusion

L'étude 5520 est une étude multicentrique non comparative visant à évaluer les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance du posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

L'étude 5520 a été menée chez 279 patients au total, dont 268 ont reçu au moins une dose de posaconazole en solution à diluer pour perfusion. La cohorte 0 visait à évaluer la tolérabilité d'une dose unique de posaconazole en solution à diluer pour perfusion administrée par un cathéter central. La population des cohortes 1 et 2 incluait des patients présentant une LAM ou un SMD ayant reçu récemment une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative. Deux posologies différentes ont été évaluées dans les cohortes 1 et 2 : 200 mg 2 fois par jour le jour 1, puis 200 mg une fois par jour (cohorte 1) et 300 mg 2 fois par jour le jour 1, puis 300 mg une fois par jour (cohorte 2).

La population de patients de la cohorte 3 comprenait : 1) des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant récemment reçu une chimiothérapie et ayant développé ou étant susceptibles de développer une neutropénie significative, ou 2) des patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur dans le cadre de la prévention ou du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Une population de patients de type similaire a été étudiée précédemment dans une étude contrôlée pivot avec le posaconazole en suspension buvable. Sur la base des résultats de pharmacocinétique et de sécurité des cohortes 1 et 2, tous les patients de la cohorte 3 ont reçu 300 mg deux fois par jour le premier jour, puis 300 mg une fois par jour les jours suivants.

L'âge moyen dans la population totale était de 51 ans (intervalle : 18–82 ans), 95 % des patients étaient caucasiens, les patients étaient en majorité non hispaniques ou non latinos (92 %) et 55 % étaient des hommes. Les pathologies primaires lors de l'inclusion dans l'étude étaient une LAM ou un SMD chez 155 patients (65 %) et une GCSH chez 82 patients (35 %).

Les séries d'échantillons pour les études pharmacocinétiques ont été prélevées le premier jour et à l'état d'équilibre le 14<sup>ème</sup> jour pour tous les sujets des cohortes 1 et 2, et le 10<sup>ème</sup> jour pour un sous-groupe de patients de la cohorte 3. Cette analyse pharmacocinétique en série a montré que 94 % des sujets traités à une dose journalière de 300 mg ont atteint une concentration moyenne à l'état d'équilibre  $C_{moy}$  entre 500 et 2 500 ng/mL [ $C_{moy}$  était la concentration moyenne de posaconazole à l'état d'équilibre, calculée ainsi :  $ASC / \text{intervalle posologique (24 heures)}$ ]. Cette exposition a été choisie sur la base d'études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques avec le posaconazole en suspension buvable. Une valeur moyenne de la  $C_{moy}$  à l'état d'équilibre de 1 500 ng/mL a été atteinte chez les patients ayant reçu la dose de 300 mg une fois par jour.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé de l'étude de transition menée sur la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et la solution à diluer pour perfusion

La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en poudre gastro-résistante et solvant pour solution buvable ont été évaluées chez 115 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans dans une étude non randomisée, multicentrique, ouverte, séquentielle à doses progressives (étude 097). Les sujets pédiatriques immunodéprimés avec une neutropénie connue ou attendue ont été exposés au posaconazole à 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 6,0 mg/kg par jour (deux fois par jour le Jour 1). Tous les 115 sujets ont initialement reçu du posaconazole en solution à diluer pour perfusion pendant au moins 7 jours, et 63 patients sont passés à la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable. La durée globale moyenne du traitement (posaconazole solution à diluer pour perfusion et poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable) de tous les sujets traités était de 20,6 jours (voir rubrique 5.2)

Résumé des études menées sur la suspension buvable de posaconazole

*Aspergillose invasive*

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

Comme indiqué dans le Tableau 5, une réponse positive (résolution complète ou partielle) a été observée à la fin du traitement chez 42 % des patients traités par posaconazole comparé à 26 % dans le groupe externe. Cependant, il ne s'agissait pas d'une étude prospective, randomisée, contrôlée et donc toute comparaison avec le groupe contrôle externe doit être considérée avec prudence.

**Tableau 5.** Efficacité globale de la suspension buvable de posaconazole à la fin du traitement pour l'aspergillose invasive en comparaison avec le groupe contrôle externe

	<b>Suspension buvable de posaconazole</b>	<b>Groupe contrôle externe</b>
Réponse globale	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Succès par espèce</b>		
Toutes espèces confirmées mycologiquement	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
Espèces d' <i>Aspergillus</i> <sup>3</sup>		
<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 %)

Espèces de *Fusarium*

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

*Chromoblastomycose/Mycétome*

9 patients sur 11 ont été traités avec succès par une dose de 800 mg/jour de suspension buvable de posaconazole en doses fractionnées pendant 268 jours (médiane) et jusqu'à 377 jours. Cinq de ces

<sup>3</sup> Comprend des espèces moins fréquentes ou des espèces non connues

patients présentaient une chromoblastomycose due à *Fonsecaea pedrosoi* et 4 un mycétome, principalement dû aux espèces de *Madurella*.

#### *Coccidioïdomycose*

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

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

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

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

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

Dans les deux études en prophylaxie, l'aspergillose était l'infection survenue sous prophylaxie la plus fréquente. Voir les Tableaux 6 et 7 pour les résultats des deux études. Il y a eu peu d'infections à *Aspergillus* survenues sous prophylaxie chez les patients recevant le posaconazole en prophylaxie par rapport aux patients du groupe contrôle.

**Tableau 6.** Résultats des études cliniques en prophylaxie des infections fongiques invasives

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

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

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

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

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

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

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

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

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

d : Tous les patients randomisés

e : Tous les patients traités

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

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

### Population pédiatrique

L'expérience pédiatrique avec posaconazole en solution à diluer pour perfusion est limitée.

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole (Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable ; Noxafil solution à diluer pour perfusion) ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans. L'utilisation du posaconazole dans ces groupes d'âge est étayée par des études appropriées et bien contrôlées du posaconazole chez les adultes et des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi issues des études pédiatriques (voir rubrique 5.2). Aucun nouveau signal de sécurité d'emploi associé à l'utilisation du posaconazole chez des patients pédiatriques n'a été identifié dans les études pédiatriques (voir rubrique 4.8).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Noxafil chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

### Evaluation de l'électrocardiogramme

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**



### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamie

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

### Distribution

Après administration de 300 mg de posaconazole en solution à diluer pour perfusion pendant 90 minutes, la concentration plasmatique maximale moyenne en fin de perfusion était de 3 280 ng/mL (74 % CV [coefficient de variation]). Les paramètres pharmacocinétiques du posaconazole varient proportionnellement à la dose, en dose unique ou en doses répétées dans la fourchette des doses thérapeutiques (200-300 mg). Le posaconazole a un volume de distribution de 261 L, indiquant une distribution extravasculaire.

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

### Biotransformation

Le posaconazole n'a aucun métabolite principal circulant. Parmi les métabolites circulants du posaconazole, la majorité est glycurono-conjugués avec seulement des quantités minimales de métabolites oxydés (CYP450 médiés). La quantité des métabolites excrétés dans les urines et les fèces représente approximativement 17 % de la dose de posaconazole en suspension buvable radiomarquée administrée.

### Élimination

Le posaconazole, après administration de 300 mg de posaconazole en solution à diluer pour perfusion, est lentement éliminé avec une demi-vie moyenne ( $t_{1/2}$ ) de 27 heures et une clairance moyenne de 7,3 L/h. Après administration de <sup>14</sup>C-posaconazole sous forme de suspension buvable, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au 6<sup>ème</sup> jour à la dose de 300 mg (1 fois par jour, après deux fois par jour en dose de charge au jour 1).

Après administration d'une dose unique de posaconazole en solution à diluer pour perfusion, les concentrations plasmatiques ont augmenté de manière plus que dose-proportionnelle dans l'éventail de doses 50-200 mg ; par comparaison, des élévations dose-dépendantes ont été observées dans un éventail de doses 200-300 mg.

### Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

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

**Tableau 8.** Médiane de prédiction de la population (10<sup>ème</sup> percentile, 90<sup>ème</sup> percentile) des concentrations plasmatiques du posaconazole à l'état d'équilibre chez des patients après administration de posaconazole en solution à diluer pour perfusion ou comprimés à 300 mg par jour (deux fois par jour le Jour 1)

Traitement	Population	C <sub>moy</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
Comprimé-(à jeun)	Prophylaxie	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Traitement de l'aspergillose	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)

	invasive		
Solution à diluer pour perfusion	Prophylaxie	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Traitement de l'aspergillose invasive	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

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

#### Enfants (< 18 ans)

L'expérience pédiatrique avec posaconazole en solution à diluer pour perfusion est limitée (n = 3) dans l'étude du traitement de l'aspergillose invasive (voir rubriques 4.2 et 5.3).

Le Tableau 9 montre les paramètres pharmacocinétiques moyens après administration de doses multiples de posaconazole en solution à diluer pour perfusion et de posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable chez des patients pédiatriques neutropéniques âgés de 2 ans à moins de 18 ans. Les patients ont été inclus dans 2 groupes d'âge et ont reçu des doses de posaconazole en solution à diluer pour perfusion et de posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable à 6 mg/kg (maximum de 300 mg) une fois par jour (deux fois par jour le Jour 1) (voir rubrique 5.1).

**Tableau 9.** Résumé de la moyenne géométrique des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (% CV géométrique) après administrations multiples de posaconazole en solution à diluer pour perfusion et de posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable à 6 mg/kg chez des patients pédiatriques avec neutropénie ou avec neutropénie attendue

Groupe d'âge	Type d'administration	N	ASC <sub>0-24 h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>moy</sub> * (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> † (h)	CL/F‡ (L/h)
2 à < 7 ans	IV	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57- 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17- 7,92)	4,60 (35,2)
7 à 17 ans	IV	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1 160 (60,4)	1,77 (1,33- 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00- 4,00)	8,39 (190,3)

IV= posaconazole solution à diluer pour perfusion ; PFS=posaconazole poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable ; ASC<sub>0-24 heures</sub> = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de 0 à 24 h ; C<sub>max</sub> = concentration maximale observée ; C<sub>min</sub> = concentration plasmatique minimale observée ; T<sub>max</sub> = temps pour obtenir la concentration maximale ; CL /F = clairance corporelle totale apparente  
\* C<sub>moy</sub> = concentration moyenne dans le temps (c'est-à-dire ASC<sub>0-24 heures</sub>/24 h)  
† Médiane (minimum-maximum)  
‡ Clairance (CL pour IV and CL/F pour PFS)

Sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population évaluant la pharmacocinétique du posaconazole et fournissant des prédictions d'exposition chez les patients pédiatriques, l'exposition cible à une concentration moyenne (C<sub>moy</sub>) de posaconazole à l'état d'équilibre d'approximativement 1 200 ng/mL et C<sub>moy</sub> ≥ 500 ng/mL est atteinte chez environ 90 % des patients avec la dose recommandée de posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en poudre gastro-résistante et

solvant pour suspension buvable. Des simulations, utilisant le modèle pharmacocinétique de population, prévoient une  $C_{\text{moy}} \geq 500$  ng/mL chez 90 % des patients pédiatriques pesant au moins 40 kg après l'administration de la dose adulte de comprimés gastro-résistants de posaconazole (300 mg deux fois par jour le Jour 1 et 300 mg une fois par jour à partir du Jour 2).

L'analyse pharmacocinétique de population du posaconazole chez les patients pédiatriques suggère que l'âge, le sexe, l'insuffisance rénale et l'origine ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du posaconazole.

#### *Genre*

La pharmacocinétique du posaconazole en solution à diluer pour perfusion est comparable chez les hommes et les femmes.

#### *Personnes âgées*

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

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

La pharmacocinétique de la solution à diluer pour perfusion de posaconazole est comparable chez les sujets jeunes et âgés ( $\geq 65$  ans).

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

#### *Origine ethnique*

Les données relatives de posaconazole en solution à diluer pour perfusion en fonction des différentes origines ethniques sont insuffisantes.

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

#### *Poids*

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

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

#### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de suspension buvable de posaconazole, une insuffisance rénale faible ou modérée ( $n=18$ ,  $Cl_{\text{cr}} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère ( $n=6$ ,  $Cl_{\text{cr}} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC du posaconazole est fortement variable [ $> 96$  % CV (coefficient de variation)] comparée à d'autres groupes d'insuffisance rénale [ $< 40$  % CV]. Cependant, comme la principale voie d'élimination du posaconazole n'est pas rénale, il n'est pas attendu que l'insuffisance rénale sévère ait d'effet sur la pharmacocinétique du posaconazole et aucune adaptation posologique n'est recommandée. Le posaconazole n'est pas éliminé par hémodialyse. Du fait de la variabilité de l'exposition, le développement d'infections fongiques doit être surveillé étroitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Les mêmes recommandations s'appliquent au posaconazole en solution à diluer pour perfusion ; cependant aucune étude spécifique n'a été menée avec le posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

#### *Insuffisance hépatique*

Après une dose orale unique de 400 mg de suspension buvable de posaconazole chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh), modérée (classe B de la classification de Child-Pugh), ou sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) (6 par groupe), l'ASC moyenne était de 1,3 à 1,6 fois supérieure à l'ASC des sujets du groupe contrôle qui avaient une fonction hépatique normale. Les concentrations de posaconazole libre n'ont pas été déterminées et il ne peut pas être exclu qu'il y ait une plus grande augmentation de l'exposition au posaconazole libre que les 60 % d'augmentation observés dans l'ASC totale. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) a été prolongée d'environ 27 heures à ~ 43 heures dans les groupes respectifs. Aucune dose d'ajustement n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère mais il convient d'être prudent en raison du risque d'exposition plasmatique accrue.

Les mêmes recommandations s'appliquent au posaconazole en solution à diluer pour perfusion ; cependant aucune étude spécifique n'a été menée avec le posaconazole en solution à diluer pour perfusion.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

Aucun effet sur l'électrocardiogramme, y compris sur les intervalles QT et QTc, n'a été observé dans l'étude pharmacologique de sécurité de doses chez le singe à des concentrations plasmatiques maximales 8,9 fois supérieures aux concentrations obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme avec une administration de 300 mg en perfusion intraveineuse. L'échocardiographie n'a montré aucun signe de décompensation cardiaque dans l'étude pharmacologique de sécurité chez le rat à une exposition systémique 2,2 fois supérieure à celle obtenue en thérapeutique. Une augmentation de la tension artérielle systolique (jusqu'à 29 mm-Hg) a été observée chez le rat et le singe à une exposition systémique de 2,2 et 8,9 fois supérieure respectivement, à celles observées aux doses thérapeutiques chez l'homme.

Un cas de thrombus/embolie pulmonaire non relié à la dose a été observé lors d'une étude de 1 mois en dose répétée chez le singe. La signification clinique de cette observation est indéterminée.

Des études de reproduction et de développement péri- et post-natal ont été conduites chez le rat. A des expositions inférieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme, le posaconazole provoque des modifications et des malformations du squelette, une dystocie, une augmentation du temps de gestation, une diminution de la taille moyenne de la portée et de la viabilité postnatale. Chez le lapin, le posaconazole est embryotoxique aux expositions supérieures à celles obtenues aux doses

thérapeutiques. Comme observés avec d'autres agents antifongiques azolés, ces effets sur la reproduction ont été considérés comme liés à un effet du traitement sur la stéroïdogénèse.

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

Dans une étude préclinique avec administration intraveineuse de posaconazole chez de très jeunes chiens (traités à l'âge de 2 à 8 semaines), une augmentation de l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux a été observée chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Aucune différence n'a été constatée dans l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux entre les animaux traités et témoins après la période ultérieure de 5 mois sans traitement. Aucune anomalie neurologique, comportementale ou de développement n'a été observée chez les chiens ayant présenté cette manifestation, et une manifestation cérébrale similaire n'a pas été constatée ni lors de l'administration de posaconazole par voie orale chez de jeunes chiens (âgés de 4 jours à 9 mois), ni lors de l'administration intraveineuse de posaconazole chez de jeunes chiens (âgés de 10 semaines à 23 semaines). La significativité clinique de cette observation est indéterminée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Sulfobutyle éther beta-cyclodextrine de sodium (SBECD)

Edétate disodique

Acide chlorhydrique [pour ajustement du pH]

Hydroxyde de sodium [pour ajustement du pH]

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Noxafil ne doit pas être dilué avec :

Solution de Ringers lactate
Glucose à 5 % avec solution de Ringers lactate
Bicarbonate de sodium 4,2 %.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

D'un point de vue microbiologique, le produit une fois mélangé doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la solution peut être conservée jusqu'à 24h en condition réfrigérée de 2° à 8°C. Ce médicament est à usage unique.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de Type I fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et une capsule en aluminium, contenant 16,7 mL de solution.

Présentation : 1 flacon

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'administration de Noxafil solution à diluer pour perfusion

- Amener le flacon réfrigéré de Noxafil à température ambiante.
- Transférer en conditions aseptiques 16,7 mL de posaconazole dans une poche (ou un flacon) pour perfusion intraveineuse contenant un solvant de dilution compatible (voir la liste des solvants de dilution ci-dessous) en utilisant un volume entre 150 mL et 283 mL selon la concentration finale à atteindre (pas moins de 1 mg/mL et pas plus de 2 mg/mL).
- Administrer par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse lente d'environ 90 minutes. Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.
- Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique d'un volume permettant d'atteindre une dilution de 2 mg/mL environ peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ.  
**Remarque : Dans les études cliniques, des perfusions répétées par voie périphérique administrées dans la même veine ont entraîné des réactions au site d'injection (voir rubrique 4.8).**
- Noxafil est à usage unique.

Les médicaments suivants peuvent être administrés en même temps que Noxafil en solution à diluer pour perfusion par la même ligne ou le même cathéter intraveineux :

Sulfate d'amikacine
Caspofungine
Ciprofloxacine
Daptomycine
Chlorhydrate de dobutamine
Famotidine
Filgrastim
Sulfate de gentamycine
Chlorhydrate d'hydromorphone
Levofloxacine
Lorazépam
Méropénème
Micafungine
Sulfate de morphine
Bitartrate de noradrénaline
Chlorure de potassium
Chlorhydrate de vancomycine

Les médicaments non mentionnés dans le tableau ci-dessus ne doivent pas être administrés en concomitance avec Noxafil en solution à diluer pour perfusion par la même ligne ou le même cathéter intraveineux (ou cannule).

Noxafil en solution à diluer pour perfusion doit être inspecté visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules de matière. La solution de Noxafil varie de l'incolore au jaune pâle. Une variation de couleur de cet ordre n'affecte pas la qualité du produit.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres produits, exceptés ceux mentionnés ci-dessous :

Solution aqueuse de glucose à 5 %  
Chlorure de sodium à 0,9 %  
Chlorure de sodium à 0,45 %  
Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 %  
Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 %  
Glucose à 5 % et KCl à 20 mEq

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/004      1 flacon

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

Date de première autorisation : 25 octobre 2005  
Date de dernier renouvellement : 25 octobre 2010

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/YYYY}>

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 300 mg de posaconazole. Après reconstitution, la suspension buvable gastro-résistante a une concentration d'environ 30 mg par mL.

### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,28 mg/mL de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 0,04 mg/mL de parahydroxybenzoate de propyle.

Ce médicament contient 47 mg de sorbitol (E420) par mL.

Ce médicament contient 7 mg de propylène glycol (E1520) par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable.

Poudre blanc cassé à jaune.

Le solvant est un liquide trouble, incolore.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez les patients pédiatriques à partir de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

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

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

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est indiqué en prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients pédiatriques suivants à partir de 2 ans :

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

Veillez vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit de Noxafil solution à diluer pour perfusion et Noxafil comprimés gastro-résistants pour le traitement de l'aspergillose invasive.



Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Noxafil suspension buvable pour le traitement de la candidose oropharyngée.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Non-interchangeabilité entre Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et Noxafil suspension buvable

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est uniquement indiqué dans la population pédiatrique (< 18 ans). Une autre formulation (Noxafil suspension buvable) est disponible pour les adultes âgés de  $\geq$  18 ans.

La poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable n'est pas interchangeable avec la suspension buvable du fait des différences entre ces deux formulations dans la posologie. Par conséquent, suivez les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

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

#### Posologie

Noxafil est également disponible en suspension buvable à 40 mg/mL ; en comprimé gastro-résistant à 100 mg ; et en solution à diluer pour perfusion à 300 mg.

La posologie pour les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans est décrite dans le Tableau 1.

Le volume maximum pouvant être administré à l'aide d'une seringue graduée de 10 mL en utilisant un sachet commercialisé de Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est 8 mL, correspondant à une posologie maximale de 240 mg (c'est-à-dire la dose recommandée pour les patients pesant 40 kg). Pour les patients pédiatriques pesant > 40 kg, il est recommandé d'utiliser les comprimés de posaconazole si le patient peut avaler des comprimés en entier. Se référer au RCP des comprimés pour plus d'informations sur la posologie.

**Tableau 1.** Posologie recommandée chez les patients pédiatriques (de 2 ans à moins de 18 ans) et pesant 10 à 40 kg

Poids (kg)	Dose (volume)
10-<12 kg	90 mg (3 mL)
12-<17 kg	120 mg (4 mL)
17-<21 kg	150 mg (5 mL)
21-<26 kg	180 mg (6 mL)
26-<36 kg	210 mg (7 mL)
36-40 kg	240 mg (8 mL)

Le Jour 1, la dose recommandée est administrée deux fois.

Après le Jour 1, la dose recommandée est administrée une fois par jour.

#### *Durée de traitement*

Pour les patients avec une infection fongique invasive réfractaire (IFI) ou pour les patients avec IFI intolérants au traitement de 1<sup>ère</sup> intention, la durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.

Pour les patients avec une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, la prophylaxie des infections fongiques invasives par Noxafil doit démarrer plusieurs jours avant le début estimé de la neutropénie et doit être poursuivie 7 jours après la remontée du taux des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 500 cellules par mm<sup>3</sup>. La durée du traitement est déterminée en fonction de l'état de récupération de la neutropénie ou de la dépression immunitaire.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

Les données limitées de l'effet d'une insuffisance hépatique (y compris une maladie chronique du foie de classe C selon la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du posaconazole ont démontré une augmentation de l'exposition plasmatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, mais il ne semble pas qu'un ajustement de dose soit nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2). Il est recommandé une surveillance particulière en raison du risque d'exposition plasmatique plus élevée.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du posaconazole n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Aucune donnée clinique n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale

La dose doit être administrée par voie orale dans les 30 minutes suivant le mélange.

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable doit être administré avec les seringues fournies à embout cranté.

Pour les informations détaillées relatives à la préparation et l'administration de la poudre gastro-résistante pour suspension buvable, voir rubrique 6.6 et Instructions d'utilisation.

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hypersensibilité

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

### Toxicité hépatique

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

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

### Surveillance de la fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début et pendant le traitement par posaconazole. L'apparition de tests anormaux de la fonction hépatique chez les patients traités par le posaconazole nécessite une surveillance systématique afin de prévenir l'évolution vers une atteinte hépatique plus sévère. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et bilirubine). L'arrêt du posaconazole doit être envisagé en cas de signes cliniques et de symptômes évoquant l'apparition d'une atteinte hépatique.

### Allongement du QTc

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

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

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

### Interactions médicamenteuses

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

### Midazolam et autres benzodiazépines

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

### Toxicité avec la vincristine

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

#### Toxicité avec le vénétoclax

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

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

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

#### Exposition plasmatique

Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration de comprimés de posaconazole sont généralement plus élevées que celles obtenues avec la suspension buvable de posaconazole. Les concentrations plasmatiques de posaconazole après l'administration des comprimés de posaconazole peuvent augmenter avec le temps chez certains patients (voir rubrique 5.2).

#### Troubles gastro-intestinaux

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

#### Parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle. Peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

#### Sorbitol

Ce médicament contient 47 mg de sorbitol (E420) par mL.

La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

#### Propylène glycol

Ce médicament contient 7 mg de propylène glycol (E1520) par mL.

#### Sodium

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

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

#### Effets des autres médicaments sur le posaconazole

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

#### *Rifabutine*

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

### *Efavirenz*

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

### *Fosamprénavir*

L'association de fosamprénavir et de posaconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques de posaconazole. Si une administration concomitante est nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement la réapparition d'infections fongiques. L'administration en doses répétées de fosamprénavir (700 mg 2 fois par jour x 10 jours) a diminué la  $C_{max}$  et l'ASC de la suspension buvable de posaconazole (200 mg 1 fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, 200 mg 2 fois par jour le 2<sup>ème</sup> jour puis 400 mg 2 fois par jour x 8 jours) de 21 % et 23 % respectivement. L'effet du posaconazole sur les concentrations de fosamprénavir quand le fosamprénavir est administré avec le ritonavir est inconnu.

### *Phénytoïne*

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

### *Antagonistes des récepteurs $H_2$ et des inhibiteurs de la pompe à protons*

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé lors de l'utilisation concomitante de comprimés de posaconazole avec des antiacides, des antagonistes du récepteur  $H_2$  et des inhibiteurs de la pompe à protons. Aucun ajustement de dose n'est requis pour les comprimés de posaconazole en cas d'utilisation concomitante avec des antiacides, des antagonistes du récepteur  $H_2$  et des inhibiteurs de la pompe à protons.

### Effets du posaconazole sur d'autres médicaments

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

### *Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, halofantrine et quinidine (substrats du CYP3A4)*

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

### *Alcaloïdes de l'ergot de seigle*

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

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

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

*Vinca-alkaloïdes*

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

*Rifabutine*

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

*Sirolimus*

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

*Ciclosporine*

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

### *Tacrolimus*

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

### *Inhibiteurs de la protéase du VIH*

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

### *Midazolam et autres benzodiazépines métabolisés par le CYP3A4*

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

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

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

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

### *Digoxine*

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

### *Sulfonylurées*

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

### *Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ou trétinoïne*

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

### *Vénétoclax*

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

### Population pédiatrique

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

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

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

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



## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité d'emploi sont issues principalement des études réalisées avec la suspension buvable.

La sécurité d'emploi du posaconazole en suspension buvable a été évaluée chez plus de 2 400 patients et volontaires sains au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Les effets indésirables graves, liés au traitement, les plus fréquemment rapportés incluaient nausées, vomissements, diarrhée, pyrexie et augmentation de la bilirubine.

### *Sécurité d'emploi du posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et solution à diluer pour perfusion*

La sécurité d'emploi du posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et en solution à diluer pour perfusion a été évaluée en prophylaxie chez 115 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement étaient une élévation de l'alanine aminotransférase (2,6 %), une élévation de l'aspartate aminotransférase (3,5 %) et un rash (2,6 %).

### Tableau des effets indésirables

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

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

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent :	neutropénie
Peu fréquent :	thrombocytopénie, leucopénie, anémie, éosinophilie, lymphadénopathie, infarctus splénique
Rare :	syndrome urémique hémolytique, purpura thrombotique thrombocytopénique, pancytopénie, coagulopathie, hémorragie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent :	réaction allergique
Rare :	réaction d'hypersensibilité
<b>Affections endocriniennes</b>	
Rare :	insuffisance surrénalienne, diminution des taux sanguins de gonadotrophines, pseudoaldostéronisme
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent :	déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie
Peu fréquent :	hyperglycémie, hypoglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent :	rêves anormaux, état confusionnel, trouble du sommeil
Rare :	troubles psychotiques, dépression

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie
Peu fréquent	convulsions, neuropathie, hypoesthésie, tremblements, aphasie, insomnie
Rare :	accident vasculaire cérébral, encéphalopathie, neuropathie périphérique, syncope
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent :	vision trouble, photophobie, acuité visuelle diminuée
Rare :	diplopie, scotome
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Rare :	baisse de l'audition
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent :	syndrome du QT long <sup>§</sup> , électrocardiogramme anormal <sup>§</sup> , palpitations, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie
Rare :	torsade de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, arrêt cardio-respiratoire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	hypertension
Peu fréquent :	hypotension, vascularite
Rare :	embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent :	toux, épistaxis, hoquet, congestion nasale, douleur pleurale, tachypnée
Rare :	hypertension pulmonaire, pneumonie interstitielle, pneumopathie inflammatoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne anorectale
Peu fréquent :	pancréatite, distension abdominale, entérite, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, œdème de la bouche
Rare :	hémorragie gastro-intestinale, iléus
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent :	élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT augmentées, ASAT augmentées, bilirubine augmentée, phosphatases alcalines augmentées, gamma GT augmentés)
Peu fréquent :	lésion hépato-cellulaire, hépatite, jaunisse, hépatomégalie, cholestase, toxicité hépatique, fonction hépatique anormale
Rare :	insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatosplénomégalie, sensibilité du foie à la palpation, astérisis
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	rash, prurit
Peu fréquent :	ulcération buccale, alopecie, dermatite, érythème, pétéchies
Rare :	syndrome de Stevens Johnson, éruption vésiculaire

<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent :	douleur dorsale, cervicalgie, douleurs musculo-squelettiques, douleur des extrémités
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent :	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, élévation de la créatinine sanguine
Rare :	acidose tubulaire rénale, néphrite interstitielle
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent :	troubles menstruels
Rare :	douleur mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent :	pyrexie (fièvre), asthénie, fatigue
Peu fréquent :	œdème, douleurs, frissons, malaise, gêne thoracique, intolérance au médicament, sensation de nervosité, inflammation des muqueuses
Rare :	œdème de la langue, œdème facial
<b>Investigations</b>	
Peu fréquent :	modifications des taux de médicaments, diminution du taux de phosphore dans le sang, radiographie thoracique anormale

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

§ Voir rubrique 4.4.

#### Description de certains effets indésirables

##### *Affections hépatobiliaires*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable de posaconazole.

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC04.

#### Mécanisme d'action

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

#### Microbiologie

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

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

#### Résistance

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

#### Valeurs des seuils épidémiologiques (epidemiological cut-off ECOFF) pour les différentes espèces d'*Aspergillus*.

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

Valeurs des seuils épidémiologiques établies par l'EUCAST :

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

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

#### Concentrations critiques

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

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

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

#### Association avec d'autres médicaments antifongiques

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

#### Expérience clinique

##### Résumé de l'étude de transition menée sur la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable et la solution à diluer pour perfusion

La pharmacocinétique et la sécurité d'emploi du posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en poudre gastro-résistante et solvant pour solution buvable ont été évaluées chez 115 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans dans une étude non randomisée, multicentrique, ouverte, séquentielle à doses progressives (étude 097). Les sujets pédiatriques immunodéprimés avec une neutropénie connue ou attendue ont été exposés au posaconazole à 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 6,0 mg/kg par jour (deux fois par jour le Jour 1). Tous les 115 sujets ont initialement reçu du posaconazole en solution à diluer pour perfusion pendant au moins 7 jours, et 63 sujets sont passés à la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable. La durée globale moyenne du traitement (posaconazole en solution à diluer pour perfusion et poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable) de tous les sujets traités était de 20,6 jours (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du posaconazole ont été établies chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans. L'utilisation du posaconazole dans ces groupes d'âge est étayée par des études appropriées et bien contrôlées du posaconazole chez les adultes, des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi issues des études pédiatriques, et par modélisation de la pharmacocinétique de population (voir rubrique 5.2). Aucun nouveau signal de sécurité d'emploi associé à l'utilisation du posaconazole chez des patients pédiatriques n'a été identifié dans les études pédiatriques (voir rubrique 4.8).

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Noxafil n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Evaluation de l'électrocardiogramme

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

La biodisponibilité absolue de la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est approximativement de 83 %. L'administration de posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable après un repas riche en graisses chez l'adulte n'a eu aucun effet significatif sur l'ASC et a entraîné une diminution modérée (23 % à 41 %) de la  $C_{max}$ . Sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population, aucun effet significatif d'un repas n'a été identifié sur la biodisponibilité du posaconazole en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable chez les patients pédiatriques de 2 ans à moins de 18 ans. Par conséquent, la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable peut être administrée avec ou sans nourriture.

On ne s'attend pas à ce que l'administration concomitante de posaconazole en poudre gastro-résistante

et solvant pour suspension buvable avec des médicaments affectant le pH gastrique ou la motilité gastrique ait un effet significatif sur l'exposition pharmacocinétique au posaconazole, par similitude avec les comprimés gastro-résistants.

Une étude de dissolution *in vitro* a été menée pour évaluer l'impact de l'alcool (5, 10, 20 et 40 %) sur la dissolution de Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable. La libération du posaconazole de Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable s'est avérée plus rapide en présence d'alcool *in vitro*, ce qui peut interférer avec ses caractéristiques de libération retardée.

#### Distribution

Le posaconazole a un volume central de distribution de 112 L (5,2 % RSE) basé sur la modélisation de la pharmacocinétique de population chez les sujets pédiatriques recevant des formulations IV ou poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable. Le posaconazole est fortement lié aux protéines (> 98 %), principalement à l'albumine sérique.

#### Biotransformation

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

#### Élimination

Le posaconazole est lentement éliminé avec une clairance moyenne de 4,7 L/h (3,9% RSE) et une demi-vie ( $t_{1/2}$ ) correspondante de 24 heures basé sur la modélisation de la pharmacocinétique de population pédiatrique chez les sujets recevant des formulations IV ou poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable. Après administration de  $^{14}\text{C}$ -posaconazole, la radioactivité a été principalement retrouvée dans les fèces (77 % de la dose radiomarquée), le principal composant étant la molécule mère (66 % de la dose radiomarquée). La clairance rénale est une voie d'élimination mineure, avec 14 % de la dose radiomarquée excrétée dans les urines (< 0,2 % de la dose radiomarquée correspond à la molécule mère). Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes le 7<sup>ème</sup> jour après l'administration d'une dose par jour (deux fois par jour le Jour 1) chez les sujets pédiatriques recevant la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable.

#### Pharmacocinétique dans les populations spécifiques

##### *Enfants (< 18 ans)*

Sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population évaluant la pharmacocinétique du posaconazole et fournissant des prédictions d'exposition chez les patients pédiatriques, l'exposition cible à une concentration moyenne ( $C_{\text{moy}}$ ) de posaconazole à l'état d'équilibre d'approximativement 1 200 ng/mL et  $C_{\text{moy}} \geq 500$  ng/mL est atteinte chez environ 90 % des patients avec la dose recommandée de posaconazole en solution à diluer pour perfusion et en poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable. Des simulations, utilisant le modèle pharmacocinétique de population, prévoient une  $C_{\text{moy}} \geq 500$  ng/mL chez 90 % des patients pédiatriques pesant au moins 40 kg après l'administration de la dose adulte de comprimés gastro-résistants de posaconazole (300 mg deux fois par jour le Jour 1 et 300 mg une fois par jour à partir du Jour 2).

L'analyse pharmacocinétique de population du posaconazole chez les patients pédiatriques suggère que l'âge, le sexe, l'insuffisance rénale et l'origine ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du posaconazole.

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Comme observé avec d'autres agents antifongiques azolés, des effets liés à l'inhibition de la synthèse de l'hormone stéroïdienne ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées avec le posaconazole. Des effets suppressifs surrénaux ont été observés dans des études de toxicité chez le rat

et le chien à des expositions équivalentes ou supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'homme.

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

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

Dans une étude préclinique avec administration intraveineuse de posaconazole chez de très jeunes chiens (traités à l'âge de 2 à 8 semaines), une augmentation de l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux a été observée chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Aucune différence n'a été constatée dans l'incidence d'hypertrophie des ventricules cérébraux entre les animaux traités et témoins après la période ultérieure de 5 mois sans traitement. Aucune anomalie neurologique, comportementale ou de développement n'a été observée chez les chiens ayant présenté cette manifestation et une manifestation cérébrale similaire n'a pas été constatée ni lors de l'administration de posaconazole par voie orale chez de jeunes chiens (âgés de 4 jours à 9 mois), ni lors de l'administration intraveineuse de posaconazole chez de jeunes chiens (âgés de 10 semaines à 23 semaines). La significativité clinique de cette observation est indéterminée.

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

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

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Poudre*

Acéto-succinate d'hypromellose

#### *Solvant*

eau purifiée

glycérol (E422)

parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

parahydroxybenzoate de propyle

phosphate monosodique monohydraté

acide citrique anhydre (E330)

gomme xanthane (E415)

citrate de sodium (E331)

saccharine sodique (E954)

cellulose microcristalline

carmellose sodique

phosphate trisodique de sulfate de calcium carraghénane (E407)

solution de sorbitol (E420)

sorbate de potassium (E202)

arôme sucré goût baies agrumes contenant du propylène glycol (E1520), de l'eau, de l'arôme naturel et artificiel

émulsion antimousse Af contenant du polyéthylène glycol (E1521), de l'octaméthylcyclotétrasiloxane, du décaméthylcyclopentasiloxane et du poly(oxy-1,2-éthanédiyl), .alpha.-(1-oxooctadécyl)-.oméga.-hydroxy

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

Après reconstitution : 30 minutes.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est fourni sous forme de kit contenant :

Kit 1 : Le kit contient 8 sachets à usage unique avec sécurité enfant (PET/aluminium/PEBDL), deux seringues à embout cranté de 3 mL (vertes), deux seringues à embout cranté de 10 mL (bleues), deux gobelets mélangeurs, un flacon de solvant de 473 mL (PEHD) avec une fermeture en polypropylène (PP) munie d'un opercule en aluminium scellé par induction et un adaptateur pour le flacon de solvant.



Kit 2 : Une boîte de six seringues à embout cranté de 3 mL (vertes) et six seringues à embout cranté de 10 mL (bleues).

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Toutes les informations détaillées relatives à la préparation et l'administration de la poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable sont disponibles dans le livret d'instructions d'utilisation inclus dans le kit. Les parents et/ou les soignants doivent être informés qu'ils doivent lire le livret d'instructions d'utilisation avant de préparer et d'administrer Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable.

Chaque sachet à usage unique contient 300 mg de posaconazole qui doivent être mis en suspension dans 9 mL de solvant pour obtenir une suspension totale de 10 mL avec une concentration finale d'environ 30 mg/mL.

Note : SEUL le solvant fourni dans le kit doit être utilisé pour préparer Noxafil.

Note : Pour s'assurer de délivrer la dose correcte, SEULES les seringues à embout cranté fournies doivent être utilisées pour la préparation et l'administration. Le design de la seringue à embout cranté évite l'agrégation de la suspension durant la préparation et l'administration.

La seringue à embout cranté fournie dans le kit doit être utilisée pour administrer Noxafil avec la sonde d'alimentation entérale. La taille de la sonde d'alimentation entérale doit être choisie en fonction des caractéristiques du patient. Utilisez une sonde d'alimentation entérale adaptée en fonction du matériau de la sonde indiqué dans le tableau suivant :

Type	Matériau de la sonde	Taille de la sonde
Sonde gastrique	Polyuréthane	16 Fr ou plus grand
	Silicone	14 Fr ou plus grand
Sonde nasogastrique	PVC*	12 Fr ou plus grand
	Polyuréthane	12 Fr ou plus grand

\*PVC – polychlorure de vinyle

La sonde doit être rincée à nouveau avec au moins 10 mL d'eau pour s'assurer que Noxafil a été délivré et pour nettoyer la sonde.

Après administration du volume requis, la suspension restant dans le gobelet mélangeur ne peut pas être réutilisée et doit être jetée.

La dose doit être administrée par voie orale dans les 30 minutes suivant la préparation.

Tout médicament non utilisé, solvant ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/005

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

Date de première autorisation : 25 octobre 2005

Date de dernier renouvellement : 25 octobre 2010

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{MM/AAAA}>

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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgique

Merck Sharp & Dohme B. V. Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, Pays-Bas

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 40 mg/mL suspension buvable  
posaconazole

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

Chaque mL de suspension buvable contient 40 mg de posaconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du glucose liquide, du benzoate de sodium (E211), de l'alcool benzylique et du propylène glycol (E1520).  
Consulter la notice pour de plus amples informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Un flacon de 105 mL de suspension buvable.  
Cuillère-mesure

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

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

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

**Noxafil suspension buvable et comprimés NE sont PAS interchangeables.**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Tout produit doit être éliminé quatre semaines après ouverture du flacon. Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas congeler.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Noxafil suspension buvable

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 40 mg/mL suspension buvable  
posaconazole

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

Chaque mL de suspension contient 40 mg de posaconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du glucose liquide, du benzoate de sodium (E211), de l'alcool benzylique et du propylène glycol (E1520).

Consulter la notice pour de plus amples informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

105 mL  
suspension buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Bien agiter avant utilisation.**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Jeter après 4 semaines. Date d'ouverture :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas congeler.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/05/320/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 100 mg comprimés gastro-résistants  
posaconazole

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé gastro-résistant contient 100 mg de posaconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

24 comprimés gastro-résistants  
96 comprimés gastro-résistants

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

Noxafil suspension buvable et comprimés NE sont PAS interchangeables.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/002 24 comprimés  
EU/1/05/320/003 96 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

noxafil comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 100 mg comprimés gastro-résistants  
posaconazole

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

MSD

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 300 mg solution à diluer pour perfusion  
posaconazole

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

Chaque flacon contient 300 mg de posaconazole.  
Chaque mL contient 18 mg de posaconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : sulfobutyle éther beta-cyclodextrine de sodium (SBECD), édétate disodique, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.  
Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après dilution.  
Flacon à usage unique.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**A conserver au réfrigérateur.**

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/004                      1 flacon

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Noxafil 300 mg, solution stérile  
posaconazole  
Voie intraveineuse après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voir notice

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**



## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **CARTON EXTÉRIEUR (AVEC BLUE BOX)**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable  
posaconazole

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

Chaque sachet contient 300 mg de posaconazole. Après reconstitution, la suspension buvable gastro-résistante a une concentration d'environ 30 mg par mL.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Le produit reconstitué contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), du parahydroxybenzoate de propyle, du propylène glycol (E1520) et une solution de sorbitol (E420). Consulter la notice pour de plus amples informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable**

Cette boîte contient un kit (kit 1) avec : 8 sachets, deux seringues à embout cranté de 3 mL et deux de 10 mL, deux gobelets mélangeurs, un flacon de solvant et un adaptateur de flacon ; et un kit (kit 2) avec : six seringues supplémentaires à embout cranté de 3 mL et six de 10 mL.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable N'EST PAS interchangeable avec Noxafil suspension buvable.**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Après reconstitution : la suspension buvable gastro-résistante doit être utilisée dans les 30 minutes.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

noxafil 300 mg poudre pour suspension buvable

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTÉRIEUR – Kit 1 (sur 2) (SANS BLUE BOX)**

**NOXAFIL 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable  
posaconazole

**Kit 1 (sur 2)**

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

Chaque sachet contient 300 mg de posaconazole. Après reconstitution, la suspension buvable gastro-résistante a une concentration d'environ 30 mg par mL.

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Le produit reconstitué contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), du parahydroxybenzoate de propyle, du propylène glycol (E1520) et une solution de sorbitol (E420). Consulter la notice pour de plus amples informations.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable.

Ce kit contient : 8 sachets, deux seringues à embout cranté de 3 mL et deux de 10 mL, deux gobelets mélangeurs, un flacon de solvant et un adaptateur de flacon.

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice et le livret avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

**Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable N'EST PAS interchangeable avec Noxafil suspension buvable.**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Après reconstitution, la suspension buvable gastro-résistante doit être utilisée dans les 30 minutes.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

noxafil 300 mg poudre pour suspension buvable

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU SACHET de NOXAFIL 300 mg poudre gastro-résistante pour suspension buvable**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante pour suspension buvable  
posaconazole

voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice et le livret avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

MSD

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE du flacon de SOLVANT à utiliser avec Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante pour suspension buvable**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solvant pour Noxafil

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), du parahydroxybenzoate de propyle, du propylène glycol (E1520) et une solution de sorbitol (E240). Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

473 mL

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

**Bien agiter avant utilisation.**

Lire la notice et le livret avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays Bas

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

EU/1/05/320/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTÉRIEUR (SANS BLUE BOX) – Kit 2 (sur 2) – SERINGUES SUPPLEMENTAIRES à utiliser avec Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

A utiliser uniquement avec le kit **Noxafil 300 mg** poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable

**Kit 2 (sur 2)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Cette boîte contient six seringues doseuses à embout cranté de 3 mL et six de 10 mL emballées individuellement.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/05/320/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Lisez le livret avec les instructions fournies avec le kit Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sans objet

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Noxafil 40 mg/mL, suspension buvable posaconazole

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Noxafil et dans quel cas est-il utilisé ?

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

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

Noxafil peut être utilisé chez l'adulte pour traiter les infections fongiques suivantes lorsque les autres médicaments antifongiques n'ont pas eu d'effet ou que vous avez dû les arrêter :

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

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

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

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Noxafil ?

### Ne prenez jamais Noxafil

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

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

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

### Avertissements et précautions

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

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

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

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

### Enfants

Noxafil suspension buvable ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents (âgés de 17 ans et plus jeunes).

### Autres médicaments et Noxafil

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

### Ne prenez pas Noxafil si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- la terféndine (utilisée pour traiter les allergies)
- l'astémizole (utilisé pour traiter les allergies)
- le cisapride (utilisé pour traiter les problèmes d'estomac)

- le pimozide (utilisé pour traiter les symptômes de la maladie de Gilles de la Tourette et de troubles mentaux)
- l'halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
- la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque).

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

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

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

#### Autres médicaments

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

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

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

- la rifabutine et la rifampicine (utilisées pour traiter certaines infections). Si vous prenez déjà de la rifabutine, vous devrez effectuer un test sanguin et surveiller l'apparition de certains effets indésirables liés à la rifabutine.
- la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la primidone (utilisés pour traiter ou prévenir les crises d'épilepsie).
- l'éfavirenz et le fosamprénavir, utilisés pour traiter l'infection induite par le VIH.
- les médicaments utilisés pour diminuer l'acidité de l'estomac tels que la cimétidine et la ranitidine ou l'oméprazole et les médicaments similaires appelés les inhibiteurs de pompe à protons.

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

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

- l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), aussi appelé trétinoïne (utilisé pour traiter certains cancers du sang).

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

#### **Noxafil avec des aliments et boissons**

Pour améliorer l'absorption du posaconazole, il doit être pris, si possible, pendant ou immédiatement après un repas ou une boisson nutritionnelle (voir rubrique 3 « Comment prendre Noxafil »). Il n'y a aucune information sur l'effet de l'alcool sur le posaconazole.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes ou pensez être enceinte, parlez-en à votre médecin avant de commencer à prendre Noxafil.

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

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

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

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

#### **Noxafil contient du glucose**

Noxafil contient approximativement 1,75 g de glucose pour 5 mL de suspension. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### **Noxafil contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 5 mL de suspension, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **Noxafil contient du benzoate de sodium**

Ce médicament contient 10 mg de benzoate de sodium (E211) pour 5 mL de suspension.

#### **Noxafil contient de l'alcool benzylique**

Ce médicament contient jusqu'à 1,25 mg d'alcool benzylique pour 5 mL de suspension. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

#### **Noxafil contient du propylène glycol**

Ce médicament contient jusqu'à 24,75 mg de propylène glycol (E1520) pour 5 mL de suspension.

### **3. Comment prendre Noxafil ?**

Ne remplacez pas Noxafil suspension buvable par Noxafil comprimés ou Noxafil suspension buvable gastro-résistante, et inversement, sans en parler à votre médecin ou votre pharmacien, car cela peut entraîner un manque d'efficacité ou un risque accru d'effets indésirables.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin surveillera votre réponse au traitement et votre état afin de déterminer la durée de votre traitement et si une modification doit être apportée à votre dose quotidienne.

Le tableau ci-dessous indique la posologie recommandée et la durée du traitement qui dépendent de la nature de l'infection que vous avez et qui peuvent être adaptées pour vous par votre médecin au cas par cas. N'adaptez pas votre dose ou ne changez pas votre traitement vous-même avant d'avoir consulté votre médecin.

Si possible vous devez prendre le posaconazole pendant ou immédiatement après un repas ou une boisson nutritionnelle.

Indication	Posologie recommandée et durée de traitement
Traitement des infections fongiques réfractaires <i>(Aspergillose invasive, Fusariose, Chromoblastomycose/Mycéto me, Coccidioïdomycose)</i>	La posologie recommandée est de 200 mg (une cuillère-mesure de 5 mL) à prendre quatre fois par jour. Autrement, si votre médecin vous le recommande, vous pouvez prendre 400 mg (deux cuillères-mesure de 5 mL) deux fois par jour à condition que vous puissiez prendre les deux doses pendant ou après un repas ou une boisson nutritionnelle.
Traitement du muguet non traité auparavant	Le premier jour du traitement prendre 200 mg (une cuillère-mesure de 5 mL) une fois par jour. Après le premier jour, prendre 100 mg (2,5 mL) une fois par jour.
Prévention des infections fongiques graves	Prendre 200 mg (une cuillère-mesure de 5 mL) trois fois par jour.

#### **Si vous avez pris plus de Noxafil que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Noxafil**

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

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

##### **Effets indésirables graves**

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

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

##### **Autres effets indésirables**

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



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

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

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

- anémie – les signes incluent des maux de tête, une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, un essoufflement ou une pâleur et un niveau bas d'hémoglobine mis en évidence dans des tests sanguins
- faible quantité de plaquettes (thrombocytopenie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut provoquer un saignement
- faible quantité d'un type de globules blancs appelés « leucocytes » (leucopénie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut favoriser le risque d'infection
- quantité élevée d'un type de globules blancs appelés « éosinophiles » (éosinophilie) – ceci peut arriver si vous avez une inflammation
- inflammation des vaisseaux sanguins
- problèmes du rythme cardiaque
- crise d'épilepsie (convulsions)
- lésions nerveuses (neuropathie)
- rythme cardiaque anormal – visible sur les tracés lors d'un examen du cœur (ECG), palpitations, battements du cœur lents ou rapides, pression artérielle élevée ou faible
- pression artérielle faible
- inflammation du pancréas (pancréatite) – ceci peut provoquer une douleur sévère à l'estomac
- interruption de l'apport d'oxygène à la rate (infarctus splénique) – ceci peut provoquer une douleur sévère au ventre
- problèmes rénaux sévères – les signes incluent une quantité anormalement faible ou élevée d'urine, une couleur inhabituelle de l'urine
- quantité élevée de créatinine dans le sang – mise en évidence dans des tests sanguins
- toux, hoquet
- saignements de nez
- douleur sévère aiguë dans la poitrine lors de l'inspiration (douleur pleurale)
- gonflement des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie)
- sensation de sensibilité réduite, notamment celle de la peau
- tremblement
- quantité élevée ou faible de sucre dans le sang
- vision trouble, sensibilité à la lumière
- perte de cheveux (alopécie)
- ulcères de la bouche
- frissons, sensation générale de n'être pas bien

- douleur, douleur dorsale ou cervicale et douleurs des bras ou des jambes
- rétention d'eau (œdème)
- problèmes menstruels (saignements vaginaux anormaux)
- incapacité à dormir (insomnie)
- être complètement ou partiellement incapable de parler
- gonflement de la bouche
- rêves anormaux ou difficultés à s'endormir
- problèmes de coordination ou d'équilibre
- inflammation des muqueuses
- nez bouché
- difficulté à respirer
- douleur à la poitrine
- sensation de ballonnement
- nausée modérée à sévère, vomissement, crampes et diarrhée, généralement causées par un virus, douleur au ventre
- éructation
- sensation de nervosité

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

- pneumonie – les signes incluent sensation d'essoufflement et production d'expectoration de couleur anormale
- pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension pulmonaire), ceci peut entraîner des lésions graves à vos poumons et à votre cœur
- troubles sanguins tels que coagulation sanguine inhabituelle ou saignement prolongé
- réactions allergiques sévères, comprenant éruptions bulleuses étendues et desquamation de la peau
- problèmes mentaux tels qu'hallucinations auditives et visuelles
- évanouissements
- avoir des difficultés à réfléchir ou à parler, avoir des mouvements saccadés involontaires, notamment de vos mains
- accident vasculaire cérébral – les signes incluent douleur, faiblesse, engourdissements ou picotements dans les membres
- avoir une tache aveugle ou foncée dans votre champ visuel
- insuffisance cardiaque ou crise cardiaque qui peut provoquer un arrêt des battements du cœur et le décès, troubles du rythme cardiaque, avec mort subite
- caillots de sang dans vos jambes (thrombose veineuse profonde) – les signes incluent douleur intense ou gonflement des jambes
- caillots de sang dans vos poumons (embolie pulmonaire) – les signes incluent sensation d'essoufflement ou de douleur à la respiration
- saignements dans votre estomac ou votre intestin – les signes incluent vomissements de sang ou présence de sang dans vos selles
- obstruction de l'intestin (occlusion intestinale) particulièrement dans « l'iléon ». L'obstruction empêche le contenu de l'intestin de passer dans la partie plus basse de l'intestin – les signes incluent sensations de ballonnements, vomissements, constipation sévère, perte d'appétit et crampes
- « syndrome urémique hémolytique » : quand les globules rouges sont détruits (hémolyse) ce qui peut se produire avec ou sans insuffisance rénale
- « pancytopenie » : faible quantité de toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) mis en évidence dans des tests sanguins
- grandes taches violacées sur la peau (purpura thrombotique thrombocytopenique)
- gonflement du visage ou de la langue
- dépression
- vision double
- douleur au sein

- mauvais fonctionnement de la glande surrénale – ceci peut provoquer faiblesse, fatigue, manque d'appétit, décoloration de la peau
- mauvais fonctionnement de l'hypophyse – ceci peut entraîner une diminution des taux sanguins de certaines hormones sécrétées participant au fonctionnement des organes génitaux masculins et féminins
- problèmes d'audition
- pseudoaldostéronisme, ceci entraînant une pression artérielle élevée associée à un faible taux de potassium (mis en évidence dans des tests sanguins)

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Noxafil**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Noxafil**

- La substance active de Noxafil est le posaconazole. Chaque millilitre de suspension buvable contient 40 milligrammes de posaconazole.
- Les autres composants de la suspension sont le polysorbate 80, la siméticone, le benzoate de sodium (E211), le citrate de sodium dihydraté, l'acide citrique monohydraté, le glycérol, la gomme xanthane, le glucose liquide, le dioxyde de titane (E171), un arôme artificiel de cerise contenant de l'alcool benzylique et du propylène glycol (E1520), et de l'eau purifiée.

### **Qu'est-ce que Noxafil et contenu de l'emballage extérieur**

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

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**Fabricant**

Organon Heist by  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: +40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>.**

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : information de l'utilisateur

### Noxafil 100 mg, comprimés gastro-résistants posaconazole

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Noxafil et dans quel cas est-il utilisé ?

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

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

Noxafil peut être utilisé chez l'adulte pour traiter les infections fongiques dues à des champignons de la famille *Aspergillus*.

Noxafil peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg pour traiter les infections fongiques suivantes :

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

Ce médicament peut également être utilisé pour prévenir les infections fongiques chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans pesant plus de 40 kg à haut risque de développer une infection fongique, tels que :

- les patients dont le système immunitaire est affaibli par une chimiothérapie pour une « leucémie myéloïde aiguë » (LMA) ou un « syndrome myélodysplasique » (SMD)

- les patients sous « traitement immunosuppresseur à haute dose » après une « greffe de cellules souches hématopoïétiques » (GCSH).

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Noxafil ?

### Ne prenez jamais Noxafil

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

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

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

### Avertissements et précautions

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

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

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

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

### Enfants

Noxafil ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

### Autres médicaments et Noxafil

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

### Ne prenez pas Noxafil si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- la terfénadine (utilisée pour traiter les allergies)

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

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

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

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

#### Autres médicaments

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

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

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

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

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

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



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

### **Grossesse et allaitement**

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

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

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Noxafil contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Noxafil ?**

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

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

### **Combien en prendre**

La dose recommandée est de 300 mg (trois comprimés de 100 mg) deux fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, puis de 300 mg (trois comprimés de 100 mg) une fois par jour, les jours suivants.

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

### **Prendre ce médicament**

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

### **Si vous avez pris plus de Noxafil que vous n'auriez dû**

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

### **Si vous oubliez de prendre Noxafil**

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez.
- Si toutefois le moment de la prochaine prise est proche, sautez la dose oubliée et revenez à votre rythme de prise habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

##### **Effets indésirables graves**

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

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

##### **Autres effets indésirables**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Noxafil**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le blister après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Noxafil

- La substance active de Noxafil est le posaconazole. Chaque comprimé contient 100 mg de posaconazole.
- Les autres composants sont : acéto-succinate d'hypromellose, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose (E463), silice pour usage dentaire, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer jaune (E172).

### Qu'est-ce que Noxafil et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés gastro-résistants de Noxafil 100 mg sont de forme oblongue avec un enrobage jaune, gravés « 100 » sur une face, conditionnés en plaquettes sous étuis de 24 (2x12) ou 96 (8x12) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

#### Fabricant

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>**

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : information de l'utilisateur

### Noxafil 300 mg, solution à diluer pour perfusion posaconazole

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Noxafil et dans quel cas est-il utilisé?

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

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

Noxafil peut être utilisé chez l'adulte pour traiter les infections fongiques dues à des champignons de la famille *Aspergillus*.

Noxafil peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans pour traiter les infections fongiques suivantes :

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

Noxafil peut également être utilisé pour prévenir les infections fongiques chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans à haut risque de développer une infection fongique, tels que :

- les patients dont le système immunitaire est affaibli par une chimiothérapie pour une « leucémie myéloïde aiguë » (LMA) ou un « syndrome myélodysplasique » (SMD)



- les patients sous « traitement immunosuppresseur à haute dose » après une « greffe de cellules souches hématopoïétiques » (GCSH).

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Noxafil ?

### N'utilisez jamais Noxafil

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

N'utilisez pas Noxafil si l'un de ces cas vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Noxafil.

Consultez la rubrique « Autres médicaments et Noxafil » ci-dessous pour des informations sur les autres médicaments pouvant interagir avec Noxafil.

### Avertissements et précautions

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

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

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

### Enfants

Noxafil ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

### Autres médicaments et Noxafil

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

### Ne prenez pas Noxafil si vous prenez l'un des médicaments suivants :

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

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

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

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

#### Autres médicaments

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

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

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

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

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

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

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

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes ou pensez être enceinte, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Noxafil. N'utilisez pas Noxafil si vous êtes enceinte à moins que votre médecin ne vous l'ait conseillé.

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Noxafil contient du sodium**

La dose journalière maximale recommandée de ce médicament contient 924 mg de sodium (présent dans le sel de table). Cela équivaut à 46 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin de Noxafil 300 mg solution à diluer pour perfusion quotidiennement pendant une période prolongée, surtout si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

### **Noxafil contient de la cyclodextrine**

Ce médicament contient 6 680 mg de cyclodextrine par flacon.

## **3. Comment utiliser Noxafil ?**

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

La dose recommandée chez l'adulte est de 300 mg deux fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, puis de 300 mg une fois par jour, les jours suivants.

La dose recommandée chez l'enfant âgé de 2 ans à moins de 18 ans est de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg deux fois par jour le 1<sup>er</sup> jour, puis 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 300 mg une fois par jour les jours suivants.

Noxafil solution à diluer pour perfusion sera dilué à la concentration correcte par votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Noxafil solution à diluer pour perfusion sera toujours préparé et administré par un professionnel de santé.

Noxafil vous sera administré :

- à l'aide d'un petit tube en plastique inséré dans l'une de vos veines (perfusion intraveineuse)
- généralement en 90 minutes

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

### **Si une dose de Noxafil a été oubliée**

Ce médicament vous étant administré en milieu hospitalier sous étroite surveillance, il est peu probable qu'une dose soit omise. Cependant si vous pensez qu'une dose ait pu être oubliée parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère.

**Lorsque le traitement par Noxafil est arrêté par votre docteur, vous ne devriez ressentir aucun effet.**

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

##### **Effets indésirables graves**

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

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

##### **Autres effets indésirables**

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

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

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

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

- anémie - les signes incluent des maux de tête, une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, un essoufflement ou une pâleur et un niveau bas d'hémoglobine mis en évidence dans des tests sanguins
- faible quantité de plaquettes (thrombocytopenie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut provoquer un saignement

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

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

- pneumonie – les signes incluent sensation d'essoufflement et production d'expectoration de couleur anormale
- pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension pulmonaire), ceci peut entraîner des lésions graves à vos poumons et à votre cœur
- troubles sanguins tels que coagulation sanguine inhabituelle ou saignement prolongé

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

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

- certains patients ont également rapporté une sensation de confusion après avoir utilisé Noxafil.

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Noxafil**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).

Une fois le produit préparé, il doit être utilisé immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur). Ce médicament est à usage unique et toute solution inutilisée doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Noxafil

- La substance active de Noxafil est le posaconazole. Chaque flacon contient 300 mg de posaconazole.
- Les autres composants sont : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD), édétate disodique, acide chlorhydrique (concentré), hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que Noxafil et contenu de l'emballage extérieur

Noxafil solution à diluer pour perfusion est un liquide clair, incolore à jaune. Des variations de couleur de cet ordre n'affectent pas la qualité du produit.

Ce médicament est disponible en flacon en verre à usage unique, fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyle et une capsule en aluminium.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

### Fabricant

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi



**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
 Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
 cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
 Tel: +46 77 5700488  
 medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
 Tel: + 371-67364224  
 msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
 Limited  
 Tel: +353 (0)1 2998700  
 medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {<{MM/YYYY}>>{mois AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

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

-----  
**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Instructions pour l'administration de Noxafil solution à diluer pour perfusion

- Amener le flacon réfrigéré de Noxafil à température ambiante.
- Transférer en conditions aseptiques 16,7 mL de posaconazole dans une poche (ou un flacon) pour perfusion intraveineuse contenant un solvant de dilution compatible (voir la liste des solvants de dilution ci-dessous) en utilisant un volume entre 150 mL et 283 mL selon la concentration finale à atteindre (pas moins de 1 mg/mL et pas plus de 2 mg/mL).
- Administrer par voie veineuse centrale, incluant un cathéter veineux central ou un cathéter central inséré par voie périphérique en perfusion intraveineuse lente d'environ 90 minutes. Noxafil en solution à diluer pour perfusion ne doit pas être injecté en bolus.
- Si un cathéter veineux central n'est pas disponible, une perfusion unique d'un volume permettant d'atteindre une dilution de 2 mg/mL environ peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique. En cas d'administration par un cathéter veineux périphérique, la perfusion doit être administrée en 30 minutes environ.  
**Remarque : Dans les études cliniques, des perfusions répétées par voie périphérique administrées dans la même veine ont entraîné des réactions au site d'injection (voir rubrique 4.8).**
- Noxafil est à usage unique.

Les médicaments suivants peuvent être administrés en même temps que Noxafil en solution à diluer pour perfusion par la même ligne ou le même cathéter intraveineux :

Sulfate d'amikacine
Caspofungine
Ciprofloxacine
Daptomycine
Chlorhydrate de dobutamine
Famotidine
Filgrastim
Sulfate de gentamycine
Chlorhydrate d'hydromorphone
Levofloxacine
Lorazépan
Méropénème
Micafungine
Sulfate de morphine

Bitartrate de noradrénaline
Chlorure de potassium
Chlorhydrate de vancomycine

Les médicaments non mentionnés dans le tableau ci-dessus ne doivent pas être administrés en concomitance avec Noxafil en solution à diluer pour perfusion par la même ligne ou le même cathéter intraveineux.

La solution pour perfusion doit être inspectée visuellement avant administration pour vérifier l'absence de particules de matière. La solution de Noxafil varie de l'incolore au jaune pâle. Une variation de couleur de cet ordre n'affecte pas la qualité du produit.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Noxafil ne doit pas être dilué avec :

Solution de Ringers lactate
Glucose à 5 % avec solution de Ringers lactate
Bicarbonate de sodium 4,2 %.

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres produits, exceptés ceux mentionnés ci-dessous :

Solution aqueuse de glucose à 5 %  
 Chlorure de sodium à 0,9 %  
 Chlorure de sodium à 0,45 %  
 Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 %  
 Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 %  
 Glucose à 5 % et KCl à 20 mEq

## Notice : information de l'utilisateur

### Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable posaconazole

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ou donner ce médicament à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.**

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

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Noxafil et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne preniez Noxafil
3. Comment prendre Noxafil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Noxafil
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Noxafil et dans quel cas est-il utilisé

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

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

Noxafil peut être utilisé chez l'enfant à partir de 2 ans pour traiter les infections fongiques suivantes lorsque les autres médicaments antifongiques n'ont pas eu d'effet ou que vous avez dû les arrêter :

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

Ce médicament peut également être utilisé pour prévenir les infections fongiques chez l'enfant à partir de 2 ans à haut risque de développer une infection fongique, tels que :

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

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne preniez Noxafil**

### **Ne prenez jamais Noxafil**

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

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

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

### **Avertissements et précautions**

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

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

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

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

### **Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable avec des aliments et boissons**

Ce médicament peut être pris avec ou sans aliments.  
L'alcool peut affecter l'absorption de ce médicament.

### **Enfants**

Noxafil ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

### **Autres médicaments et Noxafil**

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

**Ne prenez pas Noxafil si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments suivants :**

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

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

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

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

Autres médicaments

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

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

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

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

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

- la vincristine, la vinblastine et d'autres « vinca- alcaloïdes » (utilisés pour traiter un cancer)
- le vénétoclax (utilisé pour traiter un cancer)
- la ciclosporine (utilisée pendant ou après les greffes)
- le tacrolimus et le sirolimus (utilisés pendant ou après les greffes)
- la rifabutine (utilisée pour traiter certaines infections)
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection induite par le VIH appelés inhibiteurs de protéase (y compris le lopinavir et l'atazanavir, qui sont donnés avec le ritonavir)
- le midazolam, le triazolam, l'alprazolam ou d'autres « benzodiazépines » (utilisés comme sédatifs ou décontractants musculaires)
- le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine, la nisoldipine ou d'autres « inhibiteurs de canaux calciques » (utilisés pour traiter l'hypertension)

- la digoxine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque)
- le glipizide ou d'autres « sulfonylurées » (utilisées pour réduire les taux élevés de sucre dans le sang)
- l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), aussi appelé trétinoïne (utilisé pour traiter certains cancers du sang).

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

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes ou pensez être enceinte, parlez-en à votre médecin avant de prendre Noxafil.

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

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Noxafil contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle**

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle pouvant provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

### **Noxafil contient du sorbitol**

Ce médicament contient 47 mg de sorbitol (E420) par mL.

Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

### **Noxafil contient du propylène glycol**

Ce médicament contient 7 mg de propylène glycol (E1520) par mL.

### **Noxafil contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Noxafil ?**

Ne remplacez pas Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable par Noxafil suspension buvable, et inversement.

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant ou d'un pharmacien en cas de doute.

- Consultez les instructions d'utilisation dans le livret pour savoir comment préparer et administrer une dose de Noxafil. Conservez le livret et suivez-le chaque fois que vous préparez le médicament. Apportez le livret aux rendez-vous de votre enfant.

- Assurez-vous que le médecin ou pharmacien vous explique comment mélanger et donner la bonne dose à votre enfant.
- Avant utilisation, la poudre pour suspension buvable doit être mélangée avec le solvant fourni. Vous devez la donner à votre enfant dans les 30 minutes suivant la préparation.
- SEUL le solvant fourni dans le kit doit être utilisé pour préparer Noxafil.
- Pour garantir l'administration de la bonne dose, SEULES les seringues à embout cranté fournies doivent être utilisées pour la préparation et l'administration.
- Assurez-vous de bien suivre les instructions de votre médecin. Le médecin vous dira s'il faut arrêter de donner Noxafil à votre enfant et quand arrêter.

### Combien en prendre

La dose recommandée chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans, pesant 10 à 40 kg, est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids (kg)	Dose (volume)
10-<12 kg	90 mg (3 mL)
12-<17 kg	120 mg (4 mL)
17-<21 kg	150 mg (5 mL)
21-<26 kg	180 mg (6 mL)
26-<36 kg	210 mg (7 mL)
36-40 kg	240 mg (8 mL)

Le Jour 1, la dose recommandée est administrée deux fois.

Après le Jour 1, la dose recommandée est administrée une fois par jour.

Pour les enfants pesant > 40 kg, il est recommandé d'utiliser Noxafil comprimés s'ils peuvent avaler les comprimés en entier.

La durée du traitement peut dépendre de la nature de l'infection ou de la durée pendant laquelle le système immunitaire ne fonctionne pas correctement et peut être adaptée au cas par cas par votre médecin. Ne changez pas la dose ou le schéma du traitement avant d'avoir consulté le médecin qui a prescrit ce médicament.

### Si vous ou votre enfant avez pris plus de Noxafil que vous n'auriez dû

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

### Si vous oubliez de prendre Noxafil

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la ou donnez-la à votre enfant dès que vous vous en souvenez.
- Si toutefois le moment de la prochaine prise est proche, sautez la dose oubliée et revenez à votre rythme de prise habituel.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

### Effets indésirables graves

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

- nausée ou vomissements (envie de vomir ou mal au cœur), diarrhée

- signes de problèmes du foie – ceux-ci incluent un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines inhabituellement foncées ou des selles inhabituellement claires, sensation de malaise sans raison, des problèmes d'estomac, une perte d'appétit ou une fatigue ou faiblesse inhabituelles, une augmentation des enzymes du foie mise en évidence dans des tests sanguins
- réaction allergique

### **Autres effets indésirables**

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

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

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

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

- anémie - les signes incluent des maux de tête, une sensation de faiblesse ou d'étourdissement, un essoufflement ou une pâleur et un niveau bas d'hémoglobine mis en évidence dans des tests sanguins
- faible quantité de plaquettes (thrombocytopenie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut provoquer un saignement
- faible quantité d'un type de globules blancs appelés « leucocytes » (leucopénie) mis en évidence dans des tests sanguins – ceci peut favoriser le risque d'infection
- quantité élevée d'un type de globules blancs appelés « éosinophiles » (éosinophilie) – ceci peut arriver si vous avez une inflammation
- inflammation des vaisseaux sanguins
- problèmes du rythme cardiaque
- crise d'épilepsie (convulsions)
- lésions nerveuses (neuropathie)
- rythme cardiaque anormal – visible sur les tracés lors d'un examen du cœur (ECG), palpitations, battements du cœur lents ou rapides, pression artérielle élevée ou faible
- pression artérielle faible
- inflammation du pancréas (pancréatite) – ceci peut provoquer une douleur sévère à l'estomac
- interruption de l'apport d'oxygène à la rate (infarctus splénique) – ceci peut provoquer une douleur sévère au ventre
- problèmes rénaux sévères – les signes incluent une quantité anormalement faible ou élevée d'urine, une couleur inhabituelle de l'urine
- quantité élevée de créatinine dans le sang – mise en évidence dans des tests sanguins
- toux, hoquet



- saignements de nez
- douleur sévère aiguë dans la poitrine lors de l'inspiration (douleur pleurale)
- gonflement des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie)
- sensation de sensibilité réduite, notamment celle de la peau
- tremblement
- quantité élevée ou faible de sucre dans le sang
- vision trouble, sensibilité à la lumière
- perte de cheveux (alopécie)
- ulcères de la bouche
- frissons, sensation générale de n'être pas bien
- douleur, douleur dorsale ou cervicale et douleurs des bras ou des jambes
- rétention d'eau (œdème)
- problèmes menstruels (saignements vaginaux anormaux)
- incapacité à dormir (insomnie)
- être complètement ou partiellement incapable de parler
- gonflement de la bouche
- rêves anormaux ou difficultés à s'endormir
- problème de coordination ou d'équilibre
- inflammation des muqueuses
- nez bouché
- difficulté à respirer
- douleur à la poitrine
- sensation de ballonnement
- nausée modérée à sévère, vomissement, crampes et diarrhée, généralement causées par un virus, douleur au ventre
- éructation
- sensation de nervosité

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

- pneumonie – les signes incluent sensation d'essoufflement et production d'expectoration de couleur anormale
- pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension pulmonaire), ceci peut entraîner des lésions graves à vos poumons et à votre cœur
- troubles sanguins tels que coagulation sanguine inhabituelle ou saignement prolongé
- réactions allergiques sévères, comprenant éruptions bulleuses étendues et desquamation de la peau
- problèmes mentaux tels qu'hallucinations auditives et visuelles
- évanouissements
- avoir des difficultés à réfléchir ou à parler, avoir des mouvements saccadés involontaires, notamment de vos mains
- accident vasculaire cérébral – les signes incluent douleur, faiblesse, engourdissements ou picotements dans les membres
- avoir une tache aveugle ou foncée dans votre champ visuel
- insuffisance cardiaque ou crise cardiaque qui peut provoquer un arrêt des battements du cœur et le décès, troubles du rythme cardiaque, avec mort subite
- caillots de sang dans vos jambes (thrombose veineuse profonde) – les signes incluent douleur intense ou gonflement des jambes
- caillots de sang dans vos poumons (embolie pulmonaire) – les signes incluent sensation d'essoufflement ou de douleur à la respiration
- saignements dans votre estomac ou votre intestin – les signes incluent vomissements de sang ou présence de sang dans vos selles
- obstruction de l'intestin (occlusion intestinale) particulièrement dans « l'iléon ». L'obstruction empêche le contenu de l'intestin de passer dans la partie plus basse de votre intestin – les signes incluent sensation de ballonnements, vomissements, constipation sévère, perte d'appétit et crampes

- « syndrome urémique hémolytique » : quand les globules rouges sont détruits (hémolyse) ce qui peut se produire avec ou sans insuffisance rénale
- « pancytopenie », faible quantité de toutes les cellules sanguines (globules rouges et globules blancs et plaquettes) mis en évidence dans des tests sanguins
- grandes taches violacées sur la peau (purpura thrombotique thrombocytopenique)
- gonflement du visage ou de la langue
- dépression
- vision double
- douleur au sein
- mauvais fonctionnement de la glande surrénale – ceci peut provoquer faiblesse, fatigue, manque d'appétit, décoloration de la peau
- mauvais fonctionnement de l'hypophyse – ceci peut entraîner une diminution des taux sanguins de certaines hormones participant au fonctionnement des organes génitaux masculins et féminins
- problèmes d'audition
- pseudoaldostéronisme, ceci entraînant une pression artérielle élevée associée à un faible taux de potassium (mis en évidence dans des tests sanguins)

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

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

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Noxafil**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament ou solvant au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Consultez les instructions d'utilisation dans le livret pour connaître la bonne façon de jeter ce qui reste du médicament.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Noxafil**

La substance active est le posaconazole. Chaque sachet à dose unique de poudre gastro-résistante pour suspension buvable contient une poudre blanc cassé à jaune contenant 300 mg de posaconazole.

L'autre composant est : acéto-succinate d'hypromellose.

Le solvant contient les composants suivants : eau purifiée, glycérol (E422), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, acide citrique anhydre (E330), gomme xanthane (E415), citrate de sodium (E331), saccharine sodique (E954), cellulose microcristalline et carmellose sodique, phosphate trisodique de sulfate de calcium carraghénane (E407), solution de sorbitol (E420), sorbate de potassium (E202), arôme sucré goût baies agrumes (contenant du propylène glycol (E1520), de l'eau, des arômes naturel et artificiel), émulsion antimousse Af (contenant du polyéthylène glycol (E1521)), de l'octaméthyl cyclotérasiloxane, décaméthylcyclopentasiloxane et poly(oxy-1,2-ethanediyl), alpha.-(1-oxooctadécyle)- omega.-hydroxy).

### **Qu'est-ce que Noxafil et contenu de l'emballage extérieur**

Noxafil poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable est fourni sous forme de kit contenant :

Kit 1 : le kit contient 8 sachets à usage unique avec sécurité enfant (PET/aluminium/PEBDL), deux seringues à embout cranté de 3 mL (vertes), deux seringues à embout cranté de 10 mL (bleues), deux gobelets mélangeurs, un flacon de solvant de 473 mL (PEHD) avec un bouchon en polypropylène (PP) muni d'un opercule scellé par induction et un adaptateur de flacon pour le flacon de solvant.

Kit 2 : une boîte de 6 seringues à embout cranté de 3 mL (vertes) et 6 seringues à embout cranté de 10 mL (bleues).

Chaque sachet à usage unique contient 300 mg de posaconazole devant être mis en suspension dans 9 mL de solvant pour obtenir un total de 10 mL de suspension avec une concentration finale d'environ 30 mg par mL.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

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

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}><{mois AAAA}>.**

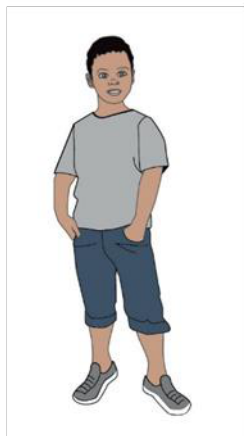
**Autres sources d'informations**

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

## Instructions d'utilisation

### Noxafil 300 mg poudre gastro-résistante et solvant pour suspension buvable posaconazole

#### Instructions d'utilisation pour les personnes ayant la charge des tout-petits et des enfants



- **Assurez-vous d'avoir lu et compris ces instructions d'utilisation.**
- **Apportez ce livret aux rendez-vous de votre enfant.**

#### Avant de commencer

- Avant de commencer, assurez-vous d'avoir lu et compris l'ensemble de ces instructions. Elles peuvent être différentes de celles de médicaments que vous avez utilisés dans le passé.
- Il est important que vous fassiez toutes les mesures très soigneusement.
- Avant d'administrer Noxafil, vérifiez les 3 dates de péremption. La date de péremption est imprimée sur la boîte (Figure 1), sur les sachets de Noxafil (Figure 2) et sur le flacon de solvant (Figure 3).
- N'ouvrez pas les sachets de Noxafil avant d'être prêt à mélanger la dose.



Figure 1

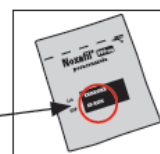


Figure 2



Figure 3

**Note :** Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

## Avant de commencer

- La quantité de Noxafil dépend du poids de votre enfant.  
Votre médecin vous indiquera la dose appropriée pour votre enfant.  
Assurez-vous de respecter vos rendez-vous médicaux afin d'avoir toujours les nouvelles informations de dose au fur et à mesure que votre enfant grandit.
- Ce livret vous indique comment :
  - Passer Noxafil sous une forme liquide
  - Mesurer la bonne dose en utilisant une seringue orale
  - Administrer Noxafil à votre enfant
  - Nettoyer

**Note :** Mettez votre enfant dans un endroit sûr. Vous aurez besoin de vos deux mains pour préparer Noxafil. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau avant de préparer Noxafil.

**Note avant d'ajouter Noxafil :** assurez-vous que vous et votre enfant êtes prêts. Si vous n'utilisez pas Noxafil **dans les 30 minutes**, vous devrez le jeter et recommencer.

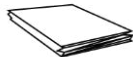
## Contenu du kit

- Boîte

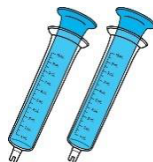


- Instructions d'utilisation (ce livret)

- Notice



- 4 seringues (voir ci-après)



2 seringues bleues (10 mL)

- 2 gobelets mélangeurs



- 8 sachets de poudre de Noxafil



- Adaptateur de flacon



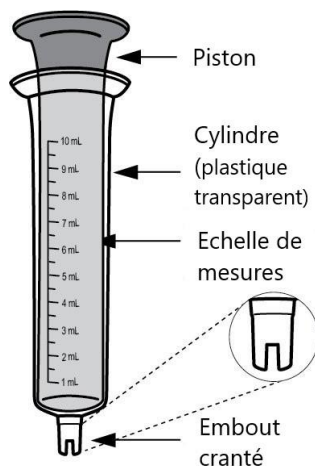
- Flacon de solvant à utiliser avec Noxafil



2 seringues vertes (3 mL)

Ce kit contient un gobelet mélangeur et un set de seringues supplémentaires au cas où l'un serait perdu ou endommagé.  
**N'utilisez pas de gobelets ou seringues endommagés.**

## Apprenez à connaître les seringues orales



- Avant de préparer une dose, examinez les pièces de la seringue et comment les utiliser.
- Si vous avez des questions sur la mesure avec une seringue, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.
- Assurez-vous que le piston soit complètement enfoncé dans le cylindre avant de commencer à mesurer la dose.

- Recherchez le numéro sur l'échelle de mesure qui correspond à la quantité de solvant ou de Noxafil dont vous avez besoin.
- Assurez-vous de suivre les instructions de ce livret pour évacuer toute bulle d'air de la seringue. **Les bulles d'air peuvent affecter la quantité de médicament que l'enfant reçoit.**

### Étape 1. Préparez le solvant

**NB :** Noxafil doit être préparé à l'aide du solvant.

**Ne pas** mélanger Noxafil avec du lait, du jus ou de l'eau.



Quand vous utilisez le solvant pour la première fois :

- Ouvrez le flacon et retirez le bouchon de sécurité. Utilisez des ciseaux si besoin.
- Mettez l'adaptateur du flacon sur le dessus du flacon avec le petit trou vers le haut.
- **Poussez l'adaptateur du flacon jusqu'au bout.**
- Une fois en place, l'adaptateur de flacon reste dans le flacon.
- Remettez le bouchon sur le flacon.



## Etape 2. Rassemblez tout ce dont vous avez besoin et placez-les sur une surface propre

**Note :** Mettez votre enfant dans un endroit sûr. Vous aurez besoin de vos deux mains pour préparer Noxafil. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau avant de préparer Noxafil.



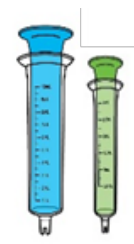
**1 gobelet mélangeur**  
(Ouvrir le couvercle du gobelet mélangeur à l'aide de la languette)



**1 sachet de poudre de Noxafil**



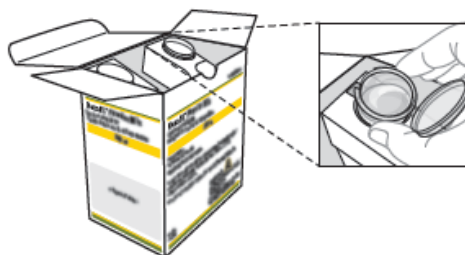
**Solvant**



**1 seringue bleue et 1 seringue verte**  
(Prévoyez une seringue de chaque mais vous pourrez n'en utiliser qu'une selon la dose)



**Ciseaux**  
(non inclus avec le kit, utilisez des ciseaux tranchants de ménage ou de cuisine)



La boîte de Noxafil contient un porte-gobelet mélangeur pour aider à incliner le gobelet lorsque vous mesurez la dose.

## Etape 3. Ajoutez Noxafil dans le gobelet mélangeur

**Note :** avant d'ajouter Noxafil :

Assurez-vous que vous et votre enfant êtes prêts. Si vous n'utilisez pas Noxafil **dans les 30 minutes**, vous devrez le jeter et recommencer.

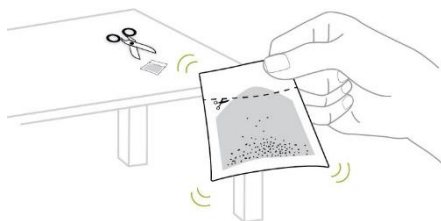


Figure 1

- Prenez **1 sachet** de Noxafil et secouez la poudre pour la faire tomber dans le fond du sachet. (Figure 1)

- Coupez le sachet de Noxafil sur la ligne pointillée et ajoutez toute la poudre dans le gobelet mélangeur. Assurez-vous que le sachet soit complètement vide. (Figure 2)

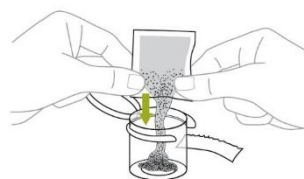


Figure 2

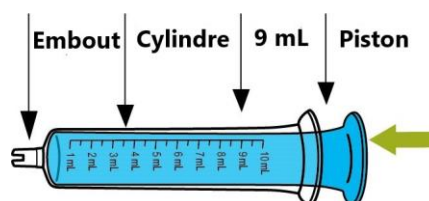
#### Etape 4. Secouez le flacon de solvant



- Secouez bien le flacon de solvant chaque fois que vous préparez Noxafil.

#### Etape 5. Remplir la seringue bleue avec 9 mL de solvant

- Poussez le piston de la seringue **bleue** dans le corps de la seringue aussi loin que possible.



- Retirez le bouchon du flacon de solvant.
- Poussez l'embout cranté de la seringue dans l'adaptateur du flacon.
- Avec la seringue attachée au flacon, retournez le flacon et la seringue à l'envers. Avec votre autre main tirez sur le piston pour aspirer le solvant dans la seringue.



- Arrêtez lorsque vous atteignez la marque des 9 mL.
- Retournez le flacon et retirez la seringue pour vérifier votre mesure.

## Etape 6. Vérifiez les bulles d'air

- Tenez la seringue avec l'embout cranté vers le haut. Tapez dessus avec votre doigt pour évacuer toute bulle d'air.
- Poussez lentement sur le piston pour faire sortir l'air. (Figure 1)

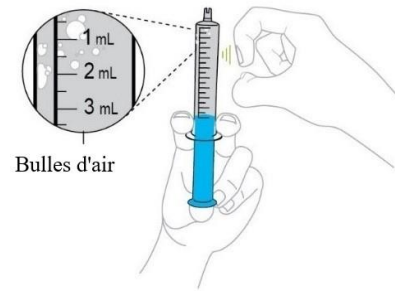


Figure 1

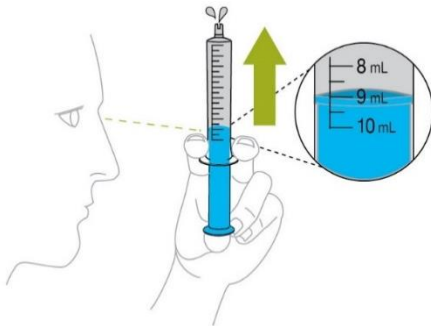


Figure 2

- Revérifiez la quantité de solvant dans la seringue. S'il y en a moins de 9 mL, remettez l'embout cranté de la seringue dans le solvant et tirez sur le piston jusqu'à la marque de 9 mL. (Figure 2)

## Etape 7. Ajoutez les 9 mL de solvant à Noxafil



- Ajoutez les 9 mL de solvant à la poudre de Noxafil dans le gobelet mélangeur en appuyant fortement sur le piston.

## Etape 8 : Mélangez Noxafil

- Clipsez le couvercle du gobelet mélangeur.
- Agitez fermement le gobelet mélangeur pendant 45 secondes pour mélanger Noxafil. (Figure 1)

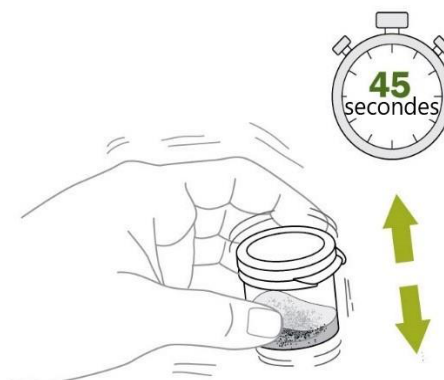


Figure 1

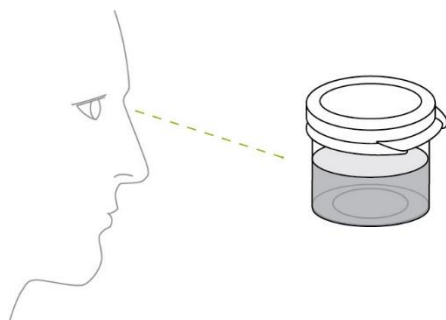


Figure 2

- Vérifiez que la poudre soit bien mélangée.
- Si ce n'est pas le cas, agitez-le gobelet mélangeur un peu plus.
- Noxafil doit être trouble et sans grumeaux. (Figure 2)

## Etape 9. Vérifiez votre ordonnance

Utilisez la quantité de la dose en « mL » prescrite par le médecin.

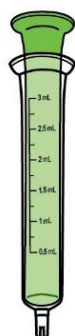
**Note :** La dose peut être modifiée à chaque visite médicale, c'est pourquoi vous devez vous assurer d'avoir toutes les informations récentes. Assurez-vous d'aller à tous les rendez-vous médicaux de votre enfant afin que votre enfant reçoive la bonne dose.

## Etape 10. Choisissez la seringue dont vous avez besoin

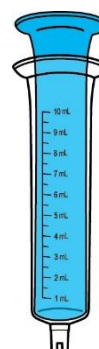
**Note :** Utilisez **uniquement** les seringues fournies dans le kit.

Choisissez la seringue adéquate pour la dose de votre enfant :

Pour 1 mL à  
3 mL  
Verte



Pour 3 mL à  
10 mL  
Bleue



- Puis cherchez sur le corps de la seringue la marque en mL qui correspond à la dose de votre enfant.

## Etape 11. Mesurez Noxafil

- Poussez le piston dans le corps de la seringue aussi loin que possible. (Figure 1)



Figure 1

- Inclinez le gobelet à la main ou utilisez le porte-gobelet mélangeur à l'intérieur de la boîte de Noxafil. (Figure 2)
- Mettez l'embout cranté de la seringue doseuse dans la partie la plus basse du gobelet de Noxafil et tirez sur le piston. (Figure 3)
- Arrêtez lorsque vous atteignez la marque qui correspond à la dose prescrite

Figure 2

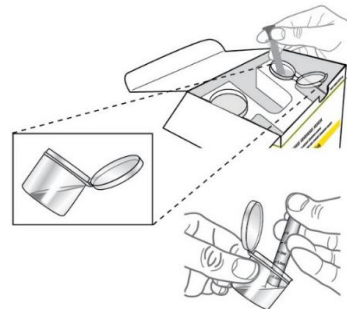


Figure 3

**Note :** Vous n'utiliserez pas toute la suspension de Noxafil. Il en restera un peu dans le gobelet mélangeur.

## Etape 12. Vérifiez les bulles d'air

- Tenez la seringue avec l'embout cranté vers le haut. Tapez dessus avec votre doigt pour évacuer toute bulle d'air.
- Poussez lentement sur le piston pour faire sortir l'air. (Figure 1)

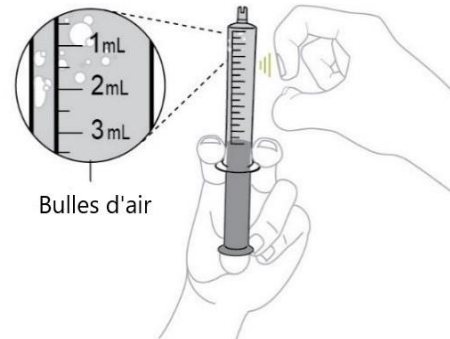


Figure 1

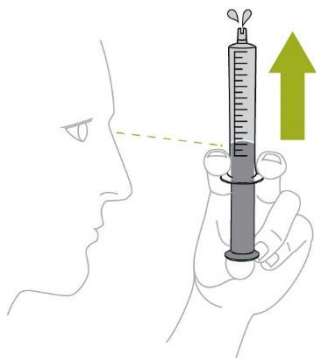


Figure 2

- Revérifiez la quantité de Noxafil dans la seringue. S'il y en a moins que la dose prescrite, remettez l'embout cranté de la seringue dans le gobelet mélangeur avec la suspension de Noxafil et tirez sur le piston jusqu'à la marque de la bonne dose. (Figure 2)

### Etape 13. Donnez Noxafil à votre enfant

- Placez délicatement la seringue dans la bouche de votre enfant de façon à ce que l'embout cranté touche l'intérieur de sa joue.
- Poussez lentement le piston pour administrer la dose de Noxafil. Il est important que votre enfant prenne toute la dose (un petit reste dans l'embout cranté de la seringue est normal).



#### Note :

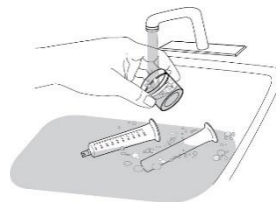
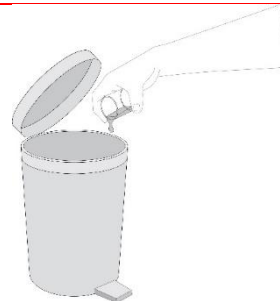
Si votre enfant vomit ou recrache toute la dose dans les 15 minutes suivant la prise de Noxafil, une dose peut être répétée une fois. Demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien si cela se produit.

Utilisez uniquement le solvant fourni dans le kit. Ne pas mélanger Noxafil avec du lait, du jus ou de l'eau.

### Etape 14. Nettoyez le gobelet et les seringues

**Note :** Les seringues et les gobelets mélangeurs devront être réutilisés. Ne jetez pas les seringues et le gobelet mélangeur fournis tant que tous les sachets de Noxafil n'ont pas été utilisés. Si les seringues ne peuvent pas être lavées et réutilisées, des seringues additionnelles sont fournies dans le kit 2.

- Jetez le reste de Noxafil du gobelet mélangeur dans les ordures. **Ne le versez pas dans l'évier.**
- Retirez les pistons de toutes les seringues que vous avez utilisées.
- Lavez à la main les seringues, pistons et gobelet mélangeur à l'eau chaude avec du liquide vaisselle. **Ne pas mettre au lave-vaisselle.**
- Rincez à l'eau et laissez sécher à l'air libre.
- Placez le tout dans un endroit propre et sec.



### Etape 15. Après avoir utilisé tous les sachets de Noxafil

Après avoir utilisé le dernier sachet de Noxafil de la boîte, il vous restera du solvant dans le flacon. Jetez les restes de solvant et tous les composants du kit.