

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém aproximadamente 1,75 g de glucose em 5 ml de suspensão.

Este medicamento contém 10 mg de benzoato de sódio (E211) em 5 ml de suspensão.

Este medicamento contém até 1,25 mg de álcool benzílico em 5 ml de suspensão.

Este medicamento contém até 24,75 mg de propilenoglicol (E1520) em 5 ml de suspensão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Suspensão oral

Suspensão de cor branca

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Noxafil suspensão oral está indicado no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secção 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Candidíase orofaríngea: como terapêutica de primeira linha em doentes com doença grave ou imunodeprimidos, nos quais se espera uma fraca resposta a uma terapêutica tópica.

A doença refratária é definida como a progressão da infeção ou a incapacidade de obter melhorias após um período mínimo de 7 dias de administração prévia de doses terapêuticas de um tratamento antifúngico eficaz.

Noxafil suspensão oral está igualmente indicado na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes:

- Doentes que recebem quimioterapia de remissão-indução para leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndromes mielodisplásicas (SMD), que se espera resultar numa neutropenia prolongada e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas;
- Recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) submetidos a uma terapêutica imunossupressora em doses elevadas para a doença de enxerto contra hospedeiro e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Não intercambialidade entre Noxafil Comprimidos e Noxafil Suspensão Oral

O comprimido e a suspensão oral não são intercambiáveis devido a diferenças entre estas duas formulações na frequência posológica, administração com alimentos e concentração plasmática atingida. Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação.

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de infeções fúngicas ou na terapêutica de suporte nos doentes de alto risco para os quais o posaconazol está indicado na profilaxia.

#### Posologia

Noxafil está também disponível sob a forma de comprimidos gastroresistentes de 100 mg e concentrado para solução para perfusão de 300 mg. Os comprimidos de Noxafil são a formulação preferida para a otimização das concentrações plasmáticas e geralmente providenciam maior exposição plasmática do que a suspensão oral de Noxafil.

A posologia recomendada é apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dose recomendada de acordo com a indicação

<b>Indicação</b>	<b>Dose e duração da terapêutica</b> (Ver secção 5.2)
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	200 mg (5 ml) quatro vezes por dia. Em alternativa, os doentes que conseguem tolerar alimentos ou um suplemento nutricional devem tomar 400 mg (10 ml) duas vezes por dia durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional. A duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Candidíase orofaríngea	Dose de carga de 200 mg (5 ml) uma vez por dia no primeiro dia, seguida de 100 mg (2,5 ml) uma vez por dia durante 13 dias. Cada dose de Noxafil deve ser administrada durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional em doentes que não conseguem tolerar alimentos, por forma a potenciar a absorção oral e a assegurar uma exposição adequada.
Profilaxia de infeções fúngicas invasivas	200 mg (5 ml) três vezes por dia. Cada dose de Noxafil deve ser administrada durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional em doentes que não conseguem tolerar alimentos, por forma a potenciar a absorção oral e a assegurar uma exposição adequada. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm <sup>3</sup> .

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não se espera que o compromisso renal exerça qualquer efeito sobre a farmacocinética de posaconazol, não se recomendando qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

Dados limitados sobre o efeito do compromisso hepático (incluindo classificação C de Child-Pugh da doença hepática crónica) na farmacocinética do posaconazol demonstram um aumento da exposição plasmática comparativamente a indivíduos com função hepática normal, mas não sugerem que seja necessário o ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2). É recomendada precaução devido ao potencial para maior exposição plasmática.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Noxafil em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

Via oral

A suspensão oral tem que ser bem agitada antes da utilização.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina, dado que esta administração pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a prolongamento do intervalo QTc e casos raros de *torsades de pointes* (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina (ver secção 4.5).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Hipersensibilidade

Não se dispõe de informação sobre sensibilidade cruzada entre posaconazol e outros agentes antifúngicos dos azóis. Recomenda-se precaução aquando da prescrição de Noxafil a doentes com hipersensibilidade a outros azóis.

### Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações ligeiras a moderadas dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais. Posaconazol deve ser utilizado com precaução nos doentes que apresentem compromisso hepático devido à experiência clínica limitada e à possibilidade dos níveis plasmáticos de posaconazol serem mais elevados nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

### Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com Noxafil deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina).

Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com Noxafil caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

#### Prolongamento do intervalo QTc

Alguns azóis têm sido associados a um prolongamento do intervalo QTc. Noxafil não deve ser administrado com fármacos que sejam substrato do CYP3A4 e que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.5). Noxafil deve ser administrado com precaução nos doentes com patologias pro-arrítmicas, tais como:

- Prolongamento congénito ou adquirido do intervalo QTc
- Cardiomiopatia, em especial em presença de insuficiência cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas pré-existentes
- Administração concomitante de medicamentos que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (para além dos mencionados na secção 4.3).

As alterações dos eletrólitos, em especial envolvendo os níveis de potássio, magnésio ou cálcio, devem ser monitorizadas e corrigidas conforme necessário, antes e durante a terapêutica com posaconazol.

#### Interações medicamentosas

Posaconazol é um inibidor do CYP3A4 e só deve ser tomado em circunstâncias específicas durante o tratamento com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

#### Midazolam e outras benzodiazepinas

Devido ao risco de sedação prolongada e possível depressão respiratória, a administração concomitante de posaconazol com quaisquer benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) deve apenas ser considerada quando claramente necessário. Deve ser considerado ajuste posológico de benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

#### Toxicidade da Vincristina

A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a neurotoxicidade e outras reações adversas graves, incluindo convulsões, neuropatia periférica, síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética e íleus paralítico. O uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa (ver secção 4.5).

#### Antibacterianos da rifamicina (rifampicina, rifabutina), determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) efavirenz e cimetidina

As concentrações de posaconazol poderão registar uma redução significativa durante a administração concomitante; consequentemente, o uso concomitante com posaconazol deverá ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver secção 4.5).

#### Disfunção gastrointestinal

Os dados de farmacocinética em doentes com disfunção gastrointestinal grave (tal como diarreia grave) são limitados. Doentes com diarreia grave ou vômitos devem ser cuidadosamente vigiados para deteção do aparecimento de infeções fúngicas.

#### Glucose

Este medicamento contém aproximadamente 1,75 g de glucose em 5 ml de suspensão. Doentes com problemas raros de má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### Benzoato de sódio

Este medicamento contém 10 mg de benzoato de sódio (E211) em 5 ml de suspensão.

### Álcool benzílico

Este medicamento contém até 1,25 mg de álcool benzílico em 5 ml de suspensão. O álcool benzílico pode causar reações anafilactóides.

### Propilenoglicol

Este medicamento contém até 24,75 mg de propilenoglicol (E1520) em 5 ml de suspensão.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

Posaconazol é metabolizado por glucuronidação do UDP (enzimas de fase 2) e é um substrato, *in vitro*, para o efluxo da p-glicoproteína (P-gp). Assim, os inibidores (por exemplo, verapamilo, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) ou indutores (por exemplo, rifampicina, rifabutina, determinados anticonvulsivantes, etc.) destas vias de depuração poderão respetivamente aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de posaconazol.

### *Rifabutina*

A rifabutina (300 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  (concentração plasmática máxima) e a AUC (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo) de posaconazol para 57 % e 51 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e rifabutina e de indutores semelhantes (por exemplo, rifampicina) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos. Consultar também em baixo sobre o efeito de posaconazol nos níveis plasmáticos da rifabutina.

### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol, respetivamente em 45% e 50%. Deve ser evitada a utilização concomitante de posaconazol e efavirenz, exceto se os benefícios para o doente superarem os riscos.

### *Fosamprenavir*

A associação de fosamprenavir com posaconazol pode resultar numa redução da concentração plasmática de posaconazol. Caso a administração concomitante seja necessária, recomenda-se monitorização apertada face ao aparecimento de infeções fúngicas. A administração de doses repetidas de fosamprenavir (700 mg duas vezes por dia x 10 dias) diminuiu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol suspensão oral (200 mg uma vez por dia no 1º dia, 200 mg duas vezes por dia no 2º dia e 400 mg duas vezes por dia x 8 dias) em 21 % e 23 %, respetivamente. Desconhece-se o efeito de posaconazol nos níveis de fosamprenavir, quando o fosamprenavir é administrado com ritonavir.

### *Fenitoína*

A fenitoína (200 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol em 41 % e 50 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e fenitoína e de indutores semelhantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, primidona) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos.

### *Antagonistas dos recetores $H_2$ e inibidores da bomba de protões*

As concentrações plasmáticas de posaconazol ( $C_{max}$  e AUC) desceram 39 % quando posaconazol foi administrado com cimetidina (400 mg duas vezes por dia) devido a uma redução da absorção, possivelmente secundária a uma redução da produção ácida gástrica. A administração concomitante de posaconazol com antagonistas dos recetores  $H_2$  deve ser evitada, se possível. De forma semelhante, a administração de 400 mg de posaconazol com esomeprazol (40 mg por dia) diminuiu a  $C_{max}$  média e AUC em 46 % e 32 % respetivamente em comparação com a administração de 400 mg de

posaconazol isolado. A administração concomitante de posaconazol com inibidores da bomba de prótons deve ser evitada, se possível.

#### *Alimentos*

A absorção de posaconazol é significativamente aumentada pela presença de alimentos (ver secções 4.2 e 5.1).

#### Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

Posaconazol é um potente inibidor do CYP3A4. A administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 pode resultar num grande aumento da exposição aos substratos do CYP3A4 como exemplificado abaixo pelo efeito sobre tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam.

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um aumento das concentrações plasmáticas poderá estar associado a reações adversas inaceitáveis, deve-se monitorizar cuidadosamente as concentrações plasmáticas do substrato de CYP3A4 e/ou as reações adversas, e ajustar a dose conforme necessário. Vários dos estudos de interação foram conduzidos em voluntários saudáveis nos quais ocorre uma exposição superior a posaconazol em comparação com os doentes administrados com a mesma dose. O efeito de posaconazol sobre os substratos de CYP3A4 em doentes pode ser inferior nalguns casos aos observados em voluntários saudáveis, e é expectável que seja variável entre os doentes devido à variável exposição de posaconazol nos doentes. O efeito da administração concomitante com posaconazol nos níveis plasmáticos dos substratos CYP3A4 também pode ser variável no mesmo doente, exceto se posaconazol for administrado de um modo rigorosamente padronizado com a alimentação, dado o grande efeito da alimentação na exposição de posaconazol (ver secção 5.2).

#### *Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina e quinidina (substratos do CYP3A4)*

A administração concomitante de posaconazol e terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina está contraindicada. A administração concomitante poderá resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a um prolongamento do intervalo QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes* (ver secção 4.3).

#### *Alcaloides ergotamínicos*

Posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides ergotamínicos (ergotamina e dihidroergotamina), podendo conduzir a ergotismo. A administração concomitante de posaconazol e de alcaloides ergotamínicos está contraindicada (ver secção 4.3).

#### *Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo sinvastatina, lovastatina e atorvastatina)*

Posaconazol poderá aumentar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4. O tratamento com estes inibidores da HMG-CoA redutase deve ser suspenso durante o tratamento com posaconazol, uma vez que o aumento dos níveis tem sido associado a rhabdomiólise (ver secção 4.3).

#### *Alcaloides da vinca*

A maioria dos alcaloides da vinca (por exemplo vincristina e vinblastina) são substratos da CYP3A4. A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a reações adversas graves (ver secção 4.4). Posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides da vinca, podendo conduzir a neurotoxicidade e a outras reações adversas graves. Consequentemente, o uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa.

#### *Rifabutina*

Posaconazol aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de rifabutina em 31 % e 72 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e de rifabutina deve ser evitado exceto nos casos em que os benefícios

para o doente suplantem os riscos (ver também em cima sobre o efeito da rifabutina nos níveis plasmáticos de posaconazol). Quando se procede à administração concomitante destes medicamentos, recomenda-se proceder a uma monitorização cuidadosa dos hemogramas completos e das reações adversas relacionadas com o aumento dos níveis de rifabutina (por exemplo uveíte).

#### *Sirolimus*

A administração de dose repetida de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes dia durante 16 dias) aumentou a  $C_{max}$  e AUC de sirolimus (2 mg em dose única) numa média, respetivamente de 6,7 vezes e 8,9 vezes (intervalo de 3,1 a 17,5 vezes), em indivíduos saudáveis. Desconhece-se o efeito de posaconazol sobre sirolimus em doentes, mas espera-se que seja variável devido à variabilidade da exposição de posaconazol nos doentes. A administração concomitante de posaconazol e sirolimus não é recomendada e deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado que não é possível evitar a administração concomitante, recomenda-se que a dose de sirolimus seja largamente reduzida aquando do início do tratamento de posaconazol e que sejam monitorizados com muita frequência os níveis de concentrações no vale de sirolimus no sangue total. As concentrações de sirolimus devem ser determinadas no início, durante a administração concomitante e descontinuação do tratamento de posaconazol, com as doses de sirolimus devidamente ajustadas. Na administração concomitante com posaconazol, deve ser tido em conta que a relação entre a concentração no vale e AUC de sirolimus se altera. Como resultado, a concentração no vale de sirolimus, que se deve situar dentro da janela terapêutica, pode ser reduzida para níveis subterapêuticos. Assim, devem estabelecer-se como alvo, concentrações no vale que se situem acima do intervalo terapêutico e monitorizar cuidadosamente sinais e sintomas clínicos, parâmetros laboratoriais e biópsias tecidulares.

#### *Ciclosporina*

Nos doentes submetidos a transplante cardíaco e tratados com doses estabilizadas de ciclosporina, posaconazol suspensão oral 200 mg uma vez por dia aumentou as concentrações de ciclosporina, tornando necessário proceder a reduções da dose. Nos estudos de eficácia clínica, foram notificados casos de níveis elevados de ciclosporina, resultando em reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade e um caso de leucoencefalopatia fatal. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes que já estejam a receber ciclosporina, a dose de ciclosporina deverá ser reduzida (por exemplo para cerca de três quartos da dose atual). Seguidamente, os níveis sanguíneos de ciclosporina deverão ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de ciclosporina conforme necessário.

#### *Tacrolimus*

Posaconazol aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do tacrolimus (dose única de 0,05 mg/kg de peso corporal) em 121 % e 358 %, respetivamente. Nos estudos sobre eficácia clínica foram notificadas interações clinicamente significativas, que resultaram em hospitalização e/ou em interrupção do tratamento com posaconazol. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes já em tratamento com tacrolimus, a dose de tacrolimus deve ser reduzida (por exemplo para cerca de um terço da dose atual). A partir desse momento os níveis sanguíneos de tacrolimus devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de tacrolimus conforme necessário.

#### *Inibidores da protease VIH*

Uma vez que os inibidores da protease VIH são substratos do CYP3A4, é expectável que posaconazol aumente os níveis plasmáticos destes agentes antirretrovíricos. Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) e de atazanavir (300 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 2,6 vezes e 3,7 vezes (intervalo de 1,2 a 26 vezes). Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) com atazanavir e ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 1,5 vezes e 2,5 vezes (intervalo de 0,9 a 4,1 vezes). A adição de posaconazol à terapêutica com atazanavir ou com atazanavir e ritonavir foi associada aos aumentos dos níveis de bilirrubina plasmática. Durante a administração concomitante



de posaconazol, é recomendada a monitorização frequente de reações adversas e toxicidade relacionada com agentes antirretrovíricos que sejam substratos de CYP3A4.

#### *Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4*

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a suspensão oral de posaconazol (200 mg uma vez por dia durante 10 dias) aumentou a exposição (AUC) de midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) em 83%. Num outro estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração de doses repetidas de posaconazol suspensão oral (200 mg duas vezes dia durante 7 dias) aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg em dose única) numa média, respetivamente em 1,3 e 4,6 vezes (intervalo de 1,7 a 6,4 vezes); Posaconazol suspensão oral 400 mg duas vezes dia durante 7 dias aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam intravenoso, respetivamente em 1,6 e 6,2 vezes (intervalo de 1,6 a 7,6 vezes). Ambas as doses de posaconazol aumentaram a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam por via oral (2 mg em dose oral única), respetivamente em 2,2 e 4,5 vezes. Adicionalmente, a suspensão oral de posaconazol (200 mg ou 400 mg), durante a administração concomitante, prolongou a semivida final média de midazolam desde aproximadamente de 3-4 horas para 8-10 horas.

Devido ao risco de sedação prolongada recomenda-se que os ajustes de dose sejam considerados quando posaconazol é administrado concomitantemente com qualquer benzodiazepina que seja metabolizada pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) (ver secção 4.4).

#### *Bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina)*

Recomenda-se proceder à monitorização frequente de reações adversas e de toxicidade relacionada com os bloqueadores dos canais de cálcio, durante a administração concomitante com posaconazol. Poderá ser necessário proceder ao ajuste posológico dos bloqueadores dos canais de cálcio.

#### *Digoxina*

A administração de outros azóis tem sido associada a aumentos dos níveis de digoxina. Consequentemente, posaconazol pode aumentar a concentração plasmática de digoxina e os níveis de digoxina deverão ser monitorizados quando se inicia ou interrompe o tratamento com posaconazol.

#### *Sulfonilureias*

As concentrações de glucose verificadas em alguns voluntários saudáveis registaram uma redução quando se procedeu à administração concomitante de glipizida com posaconazol. Recomenda-se proceder à monitorização das concentrações de glucose nos doentes diabéticos.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem informações suficientes sobre a utilização de posaconazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Posaconazol não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos em que os benefícios para a mãe sejam claramente superiores aos riscos potenciais para o feto.

### Amamentação

Posaconazol é excretado no leite de fêmeas de rato em aleitamento (ver secção 5.3). A excreção de posaconazol no leite humano não foi estudada. O aleitamento deverá ser interrompido quando se inicia o tratamento com posaconazol.

### Fertilidade

Posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (1,7 vezes o regime de 400 mg duas vezes por dia com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em voluntários saudáveis) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (2,2 vezes o regime de 400 mg duas vezes por dia). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que têm sido referidas certas reações adversas (por. ex.: tonturas, sonolência, etc.) com a utilização de posaconazol, que podem potencialmente afetar a condução/utilização de máquinas, deve ser tida precaução.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança de posaconazol suspensão oral foi avaliada em > 2.400 doentes e voluntários saudáveis envolvidos em ensaios clínicos, e através da experiência pós-comercialização. As reações adversas graves relacionadas mais frequentemente notificadas incluíram náuseas, vômitos, diarreia, pirexia e aumento da bilirrubina.

A segurança de posaconazol comprimidos foi avaliada em 336 doentes e voluntários saudáveis envolvidos em ensaios clínicos. O perfil de segurança dos comprimidos foi semelhante ao da suspensão oral.

##### Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2.** Reações adversas por sistema de órgãos e frequência notificadas em ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização\*

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplênico síndrome urémica hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
<b>Doenças do sistema imunitário</b> Pouco frequentes: Raros:	reação alérgica reação de hipersensibilidade
<b>Doenças endócrinas</b> Raros: Desconhecido:	insuficiência suprarrenal, gonadotrofina sanguínea diminuída pseudoaldosteronismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> Frequentes: Pouco frequentes:	alteração do equilíbrio eletrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia hiperglicemia, hipoglicemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b> Pouco frequentes: Raros:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono perturbação psicótica, depressão

<b>Doenças do sistema nervoso</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
<b>Afeções oculares</b> Pouco frequentes: Raros:	visão desfocada, fotofobia, acuidade visual diminuída diplopia, escotoma
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b> Raros:	deficiência auditiva
<b>Cardiopatias</b> Pouco frequentes: Raros:	síndrome de QT longo <sup>§</sup> , eletrocardiograma anormal <sup>§</sup> , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia <i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
<b>Vasculopatias</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
<b>Doenças gastrointestinais</b> Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorectal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, afeção de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
<b>Afeções hepatobiliares</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular

<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b> Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
<b>Doenças renais e urinárias</b> Pouco frequentes: Raros:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada acidose tubular renal, nefrite intersticial
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b> Pouco frequentes: Raros:	perturbação menstrual dor mamária
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, inflamação da mucosa edema da língua, edema facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> Pouco frequentes:	alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

\* Com base nas reações adversas observadas com a suspensão oral, com os comprimidos gastroresistentes e com o concentrado para solução para perfusão.

§ Ver secção 4.4.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Afeções hepatobiliares*

Durante a vigilância pós-comercialização da suspensão oral de posaconazol foi notificada lesão hepática grave, com resultado fatal (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Durante os ensaios clínicos, os doentes tratados com posaconazol suspensão oral em doses não superiores a 1.600 mg/dia não apresentaram reações adversas diferentes das referidas nos doentes tratados com as doses inferiores. Observou-se um caso de sobredosagem acidental num doente que tomou posaconazol suspensão oral 1.200 mg duas vezes por dia, durante 3 dias. Não se observaram quaisquer reações adversas pelo investigador.

Posaconazol não é removido por hemodiálise. Não está disponível tratamento específico no caso de sobredosagem com posaconazol. Deve ser considerado o tratamento de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados dos triazóis, código ATC: J02A C04

### Mecanismo de ação

Posaconazol inibe a enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilase (CYP51), que catalisa um passo essencial na biossíntese do ergosterol.

### Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*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*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

### Resistência

Foram identificados isolados clínicos com suscetibilidade reduzida a posaconazol. O mecanismo básico de resistência reside na aquisição de substituições na proteína alvo, CYP51.

### Valores de Limiar Epidemiológico (ECOFF) para *Aspergillus* spp.

Os valores de ECOFF para o posaconazol, que distinguem a população selvagem dos isolados com resistência adquirida, foram determinados pela metodologia EUCAST.

Valores ECOFF EUCAST:

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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade clínica para espécies de *Aspergillus* spp. Os valores ECOFF não são equivalentes a *breakpoints* clínicos.

### Limites de suscetibilidade (Breakpoints)

Limites de suscetibilidade CIM EUCAST para posaconazol [suscetível (S); resistente (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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade para outras espécies de *Candida*.

### Associações com outros agentes antifúngicos

O uso de associações terapêuticas antifúngicas não deverá reduzir a eficácia tanto de posaconazol como das outras terapêuticas; contudo, não existem presentemente indícios clínicos de que a associação terapêutica possa proporcionar quaisquer benefícios adicionais.

### Relações de farmacocinética / farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado final clínico. O rácio crítico para os doentes com infeções a *Aspergillus* foi ~200. É particularmente importante tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 relativas aos regimes posológicos recomendados e aos efeitos dos alimentos na absorção).

### Experiência clínica

## Resumo do estudo de posaconazol suspensão oral

### *Aspergilose invasiva*

Procedeu-se à avaliação de posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas no tratamento de aspergilose invasiva em doentes com doença refratária a anfotericina B (incluindo formulações lipossómicas) ou itraconazol, ou em doentes que apresentavam intolerância a estes medicamentos num ensaio não comparativo (Estudo 0041) sobre terapêutica de último recurso. Os resultados clínicos foram comparados com os de um grupo de controlo externo resultante de uma revisão retrospectiva de registos clínicos. O grupo de controlo externo incluiu 86 doentes submetidos a terapêutica disponível (como acima), maioritariamente nas mesmas alturas e nos mesmos locais que os doentes tratados com posaconazol. A maioria dos casos de aspergilose foram considerados refratários à terapêutica prévia, tanto no grupo de posaconazol (88 %) como no grupo de controlo externo (79 %).

Conforme indicado no Tabela 3, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42 % dos doentes tratados com posaconazol, versus 26 % no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

**Tabela 3.** Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Êxito por Espécies</b>		
Todas confirmadas micologicamente <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

### *Fusarium* spp.

11 de 24 doentes, com fusariose comprovada ou provável, foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 124 dias e até um máximo de 212 dias. Entre os dezoito doentes que demonstraram ser intolerantes ou tiveram infeções refratárias à anfotericina B ou a itraconazol, sete foram classificados como respondedores.

### *Cromoblastomicose/Micetoma*

9 de 11 doentes foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 268 dias e até um máximo de 377 dias. Cinco destes doentes apresentavam cromoblastomicose devido a *Fonsecaea pedrosoi* e 4 apresentavam micetoma, maioritariamente devido a espécies de *Madurella*.

### *Coccidioidomicose*

11 de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

<sup>1</sup> Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

#### *Tratamento de Candidíase Orofaringea (COF) sensível a azóis*

Um estudo aleatorizado, controlado, com avaliação cega, foi completado em doentes infetados por VIH com candidíase orofaríngea sensível a azóis (a maioria dos doentes estudados tinha *C. albicans* isolada no início do estudo). A variável de eficácia primária foi a taxa de sucesso clínico (definida como cura ou melhoria) após 14 dias de tratamento. Os doentes foram tratados com suspensão oral de posaconazol ou fluconazol (ambos os fármacos foram administrados da seguinte forma: 100 mg duas vezes por dia durante 1 dia, seguidas de 100 mg uma vez por dia durante 13 dias).

As taxas de resposta clínica do estudo acima referido estão indicadas na Tabela 4 abaixo. Foi demonstrada a não inferioridade do posaconazol face ao fluconazol para as taxas de sucesso clínico no Dia 14, assim como às 4 semanas após o fim do tratamento.

**Tabela 4.** Taxas de sucesso clínico na Candidíase Orofaringea

Variável	Posaconazol	Fluconazol
Taxa de sucesso clínico no Dia 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Taxa de sucesso clínico 4 semanas após o fim do tratamento	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

A taxa de sucesso clínico foi definida como o número de casos avaliados como tendo uma resposta clínica (cura ou melhoria) dividido pelo número total de casos elegíveis para análise.

#### *Profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs) (Estudos 316 e 1899)*

Dois estudos em profilaxia aleatorizados, controlados, foram conduzidos em doentes que apresentavam risco elevado para o desenvolvimento de infeções fúngicas invasivas.

O Estudo 316 foi um ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes ao dia) vs cápsulas de fluconazol (400 mg uma vez por dia) em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas alogénicas com doença de enxerto contra hospedeiro (doença de exerto contra hospedeiro: DEVH). A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 16 semanas após a aleatorização, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis durante o período de tratamento (desde a primeira dose à última dose do medicamento experimental + 7 dias). A maioria dos doentes (377/600, [63 %]) incluídos apresentava DEVH aguda de Grau 2 ou 3 ou crónica extensa (195/600, [32,5 %]) no início do estudo. A duração média da terapêutica foi de 80 dias para o posaconazol e 77 dias para o fluconazol.

O Estudo 1899 foi um estudo aleatorizado, com avaliação cega, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes por dia) vs. suspensão de fluconazol (400 mg uma vez por dia) ou solução oral de itraconazol (200 mg duas vezes por dia) em doentes com neutropenia que estavam a receber quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas. A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente, durante o período de tratamento. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 100 dias após a aleatorização. Os novos diagnósticos de leucemia mieloide aguda foram as situações subjacentes mais frequentes (435/602, [72 %]). A duração média da terapêutica foi de 29 dias para o posaconazol e 25 dias para o fluconazol/itraconazol.

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infeção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 5 e 6. Surgiram menos infeções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

**Tabela 5.** Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo <sup>a</sup>	Valor de P
<b>Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis</b>			

<b>Período em tratamento<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>Período de tempo fixo<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 = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

**Tabela 6.** Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas.

<b>Estudo</b>	<b>Posaconazol suspensão oral</b>	<b>Controlo<sup>a</sup></b>
<b>Proporção (%) de doentes com Aspergilose comprovada/provável</b>		
<b>Período em tratamento<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>Período de tempo fixo<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 = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

No Estudo 1899 foi observada uma diminuição significativa na mortalidade por todas as causas favorável ao posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevivência até ao dia 100 após a aleatorização foi significativamente maior para os doentes a receber posaconazol; este benefício na sobrevivência foi demonstrado quando a análise considerou todas as causas de morte (P=0,0354), bem como as mortes relacionadas com IFIs (P=0,0209).

No Estudo 316, a mortalidade global foi semelhante (POS, 25 %; FLU, 28 %); no entanto, a proporção de mortes relacionadas com IFIs foi significativamente menor no grupo POS (4/301) comparado com o grupo FLU (12/299; P=0,0413).

#### População pediátrica

Dezasseis doentes com 8-17 anos de idade foram tratados com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia num estudo para infeções fúngicas invasivas (Estudo 0041). O perfil de segurança aparenta ser semelhante ao dos doentes com idades  $\geq$  18 anos, com base nos dados disponíveis de 16 destes doentes pediátricos.

Adicionalmente, doze doentes com 13-17 anos de idade receberam posaconazol suspensão oral 600 mg/dia para profilaxia de infeções fúngicas invasivas (Estudos 316 e 1899). O perfil de segurança



nestes doentes com idade < 18 anos aparenta ser semelhante ao perfil de segurança observado em adultos. Com base em dados de farmacocinética em 10 destes doentes pediátricos, o perfil farmacocinético aparenta ser semelhante ao de doentes com idades  $\geq 18$  anos. Num estudo (Estudo 03579) com 136 doentes neutropénicos pediátricos, dos 11 meses aos 17 anos, tratados com posaconazol suspensão oral em doses de até 18 mg/kg/dia divididas três vezes por dia, aproximadamente 50% atingiu o objetivo previamente definido (Dia 7 Cmed entre 500 ng/ml-2.500 ng/ml) (ver secção 5.2).

A segurança e a eficácia nos doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

#### Avaliação eletrocardiográfica

Obtiveram-se múltiplos ECGs sincronizados ao longo de um período de 12 horas, antes e durante a administração de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes por dia, concomitantemente com refeições de alto teor lipídico), em 173 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 85 anos. Não se observaram alterações clinicamente relevantes no intervalo QTc médio (Fridericia), relativamente aos valores basais.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Posaconazol apresenta uma absorção com uma mediana de  $t_{max}$  correspondente a 3 horas (doentes alimentados). A farmacocinética de posaconazol é linear após a administração de uma dose única e de doses múltiplas de até 800 mg, quando administradas concomitantemente com uma refeição de alto teor lipídico. Não se observaram quaisquer aumentos adicionais do nível de exposição quando se administraram doses superiores a 800 mg por dia em doentes e voluntários saudáveis. No estado de jejum, a AUC aumentou menos em proporção à dose administrada acima das 200 mg. Nos voluntários saudáveis em condições de jejum, a divisão da dose diária total (800 mg) em 200 mg quatro vezes por dia, comparativamente com 400 mg duas vezes por dia, demonstrou produzir um aumento da exposição de posaconazol em 2,6 vezes.

#### Efeitos dos alimentos sobre a absorção oral em voluntários saudáveis

A absorção de posaconazol foi aumentada significativamente quando se administrou 400 mg de posaconazol (uma vez por dia) durante ou imediatamente após uma refeição de alto teor lipídico (~ 50 gramas de lípidos) em comparação com a administração antes da refeição, com um aumento da  $C_{max}$  e AUC de aproximadamente 330% e 360%, respetivamente. A AUC do posaconazol é: 4 vezes superior quando administrado com uma refeição de alto teor lipídico (~ 50 gramas de lípidos) e cerca de 2,6 vezes superior quando administrado durante uma refeição não lipídica ou suplemento nutricional (14 gramas de lípidos), comparativamente à obtida no estado de jejum (ver secções 4.2 e 4.5).

#### Distribuição

Posaconazol é absorvido e eliminado lentamente, com um grande volume de distribuição aparente (1.774 litros) e apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98 %), predominantemente à albumina sérica.

#### Biotransformação

Posaconazol não possui quaisquer metabolitos circulantes *major* e é pouco provável que as suas concentrações sejam alteradas pelos inibidores das enzimas do CYP450. Dos metabolitos circulantes, a maioria é conjugada do glucuronido de posaconazol, observando-se apenas pequenas quantidades de metabolitos oxidativos (mediados pelo CYP450). Os metabolitos excretados na urina e nas fezes perfazem aproximadamente 17 % da dose radiomarcada administrada.

#### Eliminação

Posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma semivida ( $t_{1/2}$ ) de 35 horas (limites de 20 a 66 horas). Após a administração de  $^{14}C$ -posaconazol, a radioatividade foi predominantemente

recuperada nas fezes (77 % da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação *minor*, sendo 14 % da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2 % da dose radiomarcada corresponde ao composto original). O estado estacionário é atingido 7 a 10 dias após a administração de dose múltipla.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *Crianças (< 18 anos)*

Após a administração de 800 mg por dia de posaconazol sob a forma de dose repartida para tratamento de infeções fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas médias no vale obtidas em 12 doentes com idades entre os 8 – 17 anos de idade (776 ng/ml) foram semelhantes às concentrações obtidas em 194 doentes com idades compreendidas entre os 18 - 64 anos de idade (817 ng/ml). Igualmente, em estudos de profilaxia, a concentração média de posaconazol no estado estacionário (C<sub>med</sub>) foi comparável entre dez adolescentes (13-17 anos de idade) com a C<sub>med</sub> alcançada em adultos (≥ 18 anos de idade). Num estudo com 136 doentes neutropénicos pediátricos, dos 11 meses aos 17 anos, tratados com posaconazol suspensão oral em doses de até 18 mg/kg/dia divididas em três vezes por dia, aproximadamente 50% atingiu o objetivo previamente definido (Dia 7 C<sub>med</sub> entre 500 ng/ml-2.500 ng/ml). De uma forma geral, a exposição foi tendencialmente maior em doentes mais velhos (7 a <18 anos) relativamente a doentes mais jovens (2 a <7 anos).

##### *Sexo*

A farmacocinética do posaconazol é semelhante no homem e na mulher.

##### *Idosos (≥ 65 anos)*

Observou-se um aumento da C<sub>max</sub> (26 %) e da AUC (29 %) nos doentes idosos (24 doentes ≥ 65 anos de idade) quando comparados com os doentes mais jovens (24 doentes dos 18 aos 45 anos de idade). No entanto, em ensaios clínicos de eficácia, o perfil de segurança do posaconazol entre jovens e idosos foi semelhante.

##### *Raça*

Registou-se uma ligeira redução (16 %) na AUC e na C<sub>max</sub> de posaconazol suspensão oral nos indivíduos de raça negra, quando comparados com os indivíduos caucasianos. O perfil de segurança de posaconazol nos doentes de raça negra foi, contudo, semelhante ao perfil de segurança nos doentes caucasianos.

##### *Peso*

O modelo farmacocinético com uma formulação oral sólida sugere que os doentes com peso superior a 120 kg podem ter uma menor exposição ao posaconazol. Sugere-se pois, que se faça uma monitorização apertada para o aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg. Doentes com peso corporal baixo (<60 kg) têm maior probabilidade de ter concentrações plasmáticas de posaconazol mais elevadas e devem ser monitorizados cuidadosamente para acontecimentos adversos.

##### *Compromisso renal*

Após a administração de uma dose única de posaconazol suspensão oral, não se observou qualquer efeito do compromisso renal ligeiro e moderado (n=18, Cl<sub>cr</sub> ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sobre a farmacocinética de posaconazol; conseqüentemente, não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Nos indivíduos com compromisso renal grave (n=6, Cl<sub>cr</sub> < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC de posaconazol apresentou valores de grande variabilidade [> 96 % CV (coeficiente de variância)] quando comparada com outros grupos com alterações renais [< 40 % CV]. Contudo, uma vez que posaconazol não sofre uma eliminação renal significativa, não se antecipa qualquer efeito do compromisso renal grave sobre a farmacocinética de posaconazol, nem se recomenda qualquer ajuste posológico. Posaconazol não é removido por hemodiálise.

### *Compromisso Hepático*

Após uma dose única oral de 400 mg de posaconazol suspensão oral em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) (seis por grupo), a AUC média foi 1,3 a 1,6 vezes superior à obtida em indivíduos do grupo de controlo emparelhados com função hepática normal. As concentrações das frações livres não foram determinadas e não se pode excluir que há um maior aumento na exposição da fração livre de posaconazol do que o aumento de 60 % observado na AUC total. A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foi prolongada aproximadamente de 27 horas para ~43 horas nos respetivos grupos. Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave, mas é aconselhada precaução devido ao potencial para o aumento da exposição plasmática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Tal como o observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, registaram-se efeitos relacionados com a inibição da síntese da hormona esteroide nos estudos sobre toxicidade de dose repetida realizados com posaconazol. Foram observados efeitos de supressão suprarrenal nos estudos sobre toxicidade no rato e no cão, com exposições iguais ou superiores às obtidas com as doses terapêuticas nos seres humanos.

Registou-se fosfolipidose neuronal nos cães tratados durante um período  $\geq 3$  meses, com exposições sistémicas menores que as obtidas com as doses terapêuticas humanas. Esta situação não foi observada nos macacos tratados durante um período de um ano. Nos estudos sobre neurotoxicidade, com a duração de doze meses, realizados no cão e no macaco, não se observaram quaisquer efeitos funcionais sobre os sistemas nervosos central ou periférico, com exposições sistémicas superiores às obtidas terapêuticamente.

Observou-se fosfolipidose pulmonar, responsável por dilatação e obstrução dos alvéolos, no estudo de 2 anos realizado no rato. Estas observações não são necessariamente indicativas de um potencial para alterações funcionais no homem.

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado no macaco, com exposições sistémicas 4,6 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas no homem. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado no rato, com uma exposição sistémica 1,4 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observou-se aumento das pressões sistólica e arterial (até 29 mmHg) em ratos e macacos cujas exposições sistémicas foram 1,4 vezes e 4,6 vezes superiores, respetivamente, em relação às obtidas com doses terapêuticas em humanos.

Realizaram-se estudos sobre reprodução e sobre desenvolvimento peri e pós-natal, no rato. Com exposições menores que as obtidas com as doses terapêuticas no homem, posaconazol provocou alterações esqueléticas e malformações, distocia, prolongamento do período de gestação, redução do tamanho médio da ninhada e da viabilidade pós-natal. No coelho, posaconazol revelou ser embriotóxico com exposições superiores às obtidas com doses terapêuticas. Tal como observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, estes efeitos sobre a reprodução foram considerados como sendo devidos a um efeito sobre a esteroidogénese relacionado com o tratamento.

Posaconazol não revelou genotoxicidade nos estudos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de carcinogenicidade não revelaram riscos especiais para o ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Polissorbato 80

Simeticone  
Benzoato de sódio (E211)  
Citrato de sódio di-hidratado  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Glicerol  
Goma xantana  
Glucose líquida  
Dióxido de titânio (E171)  
Essência artificial de cereja, contendo álcool benzílico e propilenoglicol (E1520)  
Água purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

Embalagem fechada: 3 anos

Após a primeira abertura da embalagem: 4 semanas

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não congelar.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

105 ml de suspensão oral em frasco (vidro âmbar de tipo IV) fechado com tampa de segurança à prova de criança, em plástico (polipropileno) e colher doseadora (polistireno) com duas graduações: 2,5 ml e 5 ml.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/320/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005  
Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido gastrorresistente contém 100 mg de posaconazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido gastrorresistente (comprimido)

Comprimido em forma de capsula, com revestimento de cor amarela, com 17,5 mm de comprimento e com gravação “100” num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Noxafil comprimidos gastrorresistentes estão indicados no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secção 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos.

A doença refratária é definida como a progressão da infeção ou a incapacidade de obter melhorias após um período mínimo de 7 dias de administração prévia de doses terapêuticas de um tratamento antifúngico eficaz.

Noxafil comprimidos gastrorresistentes estão igualmente indicados na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes:

- Doentes que recebem quimioterapia de remissão-indução para leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndromes mielodisplásicas (SMD), que se espera resultar numa neutropenia prolongada e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas;
- Recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) submetidos a uma terapêutica imunossupressora em doses elevadas para a doença de enxerto contra hospedeiro e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas.

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento Noxafil suspensão oral para utilização na candidíase orofaríngea.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### **Não intercambialidade entre Noxafil Comprimidos e Noxafil Suspensão Oral**

O comprimido e a suspensão oral não são intercambiáveis devido a diferenças entre estas duas formulações na frequência posológica, administração com alimentos e concentração plasmática atingida. Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação.

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de infeções fúngicas ou na terapêutica de suporte nos doentes de alto risco para os quais o posaconazol está indicado na profilaxia.

#### Posologia

Noxafil está também disponível sob a forma de suspensão oral de 40 mg/ml e concentrado para solução para perfusão de 300 mg. Os comprimidos de Noxafil são a formulação preferida para a otimização das concentrações plasmáticas e geralmente providenciam maior exposição plasmática do que a suspensão oral de Noxafil.

A posologia recomendada é apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dose recomendada de acordo com a indicação

<b>Indicação</b>	<b>Dose e duração da terapêutica</b> (Ver secção 5.2)
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm <sup>3</sup> .

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não se espera que o compromisso renal exerça qualquer efeito sobre a farmacocinética de posaconazol, não se recomendando qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Dados limitados sobre o efeito do compromisso hepático (incluindo classificação C de Child-Pugh da doença hepática crónica) na farmacocinética do posaconazol demonstram um aumento da exposição plasmática comparativamente a indivíduos com função hepática normal, mas não sugerem que seja necessário o ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2). É recomendada precaução devido ao potencial para maior exposição plasmática.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Noxafil em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Não existem dados disponíveis para a formulação dos comprimidos.

#### Modo de administração

Via oral

Os comprimidos gastrorresistentes de Noxafil podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com água e não devem ser esmagados, mastigados ou partidos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina, dado que esta administração pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a prolongamento do intervalo QTc e casos raros de *torsades de pointes* (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipersensibilidade

Não se dispõe de informação sobre sensibilidade cruzada entre posaconazol e outros agentes antifúngicos dos azóis. Recomenda-se precaução aquando da prescrição de Noxafil a doentes com hipersensibilidade a outros azóis.

#### Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações ligeiras a moderadas dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais. Posaconazol deve ser utilizado com precaução nos doentes que apresentem compromisso hepático devido à experiência clínica limitada e à possibilidade dos níveis plasmáticos de posaconazol serem mais elevados nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com Noxafil deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina). Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com Noxafil caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

#### Prolongamento do intervalo QTc

Alguns azóis têm sido associados a um prolongamento do intervalo QTc. Noxafil não deve ser administrado com fármacos que sejam substrato do CYP3A4 e que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.5). Noxafil deve ser administrado com precaução nos doentes com patologias pro-arrítmicas, tais como:

- Prolongamento congénito ou adquirido do intervalo QTc



- Cardiomiopatia, em especial em presença de insuficiência cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas pré-existentes
- Administração concomitante de medicamentos que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (para além dos mencionados na secção 4.3).

As alterações dos eletrólitos, em especial envolvendo os níveis de potássio, magnésio ou cálcio, devem ser monitorizadas e corrigidas conforme necessário, antes e durante a terapêutica com posaconazol.

#### Interações medicamentosas

Posaconazol é um inibidor do CYP3A4 e só deve ser tomado em circunstâncias específicas durante o tratamento com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

#### Midazolam e outras benzodiazepinas

Devido ao risco de sedação prolongada e possível depressão respiratória, a administração concomitante de posaconazol com quaisquer benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) deve apenas ser considerada quando claramente necessário. Deve ser considerado ajuste posológico de benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

#### Toxicidade da Vincristina

A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a neurotoxicidade e outras reações adversas graves, incluindo convulsões, neuropatia periférica, síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética e íleus paralítico. O uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa (ver secção 4.5).

#### Antibacterianos da rifamicina (rifampicina, rifabutina), determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) e efavirenz.

As concentrações de posaconazol poderão registar uma redução significativa durante a administração concomitante; consequentemente, o uso concomitante com posaconazol deverá ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver secção 4.5).

#### Exposição plasmática

As concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de comprimidos de posaconazol são geralmente superiores às obtidas com a suspensão oral de posaconazol. Em alguns doentes as concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de posaconazol comprimidos podem aumentar ao longo do tempo (ver secção 5.2). Os dados de segurança com níveis de exposição mais elevados, atingidos com posaconazol comprimidos são atualmente limitados.

#### Disfunção gastrointestinal

Os dados de farmacocinética em doentes com disfunção gastrointestinal grave (tal como diarreia grave) são limitados. Doentes com diarreia grave ou vômitos devem ser cuidadosamente vigiados para deteção do aparecimento de infeções fúngicas.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

Posaconazol é metabolizado por glucuronidação do UDP (enzimas de fase 2) e é um substrato, *in vitro*, para o efluxo da p-glicoproteína (P-gp). Assim, os inibidores (por exemplo, verapamilo,

ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) ou indutores (por exemplo, rifampicina, rifabutina, determinados anticonvulsivantes, etc.) destas vias de depuração poderão respetivamente aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de posaconazol.

#### *Rifabutina*

A rifabutina (300 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  (concentração plasmática máxima) e a AUC (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo) de posaconazol para 57 % e 51 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e rifabutina e de indutores semelhantes (por exemplo, rifampicina) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos. Consultar também em baixo sobre o efeito de posaconazol nos níveis plasmáticos da rifabutina.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol, respetivamente em 45% e 50%. Deve ser evitada a utilização concomitante de posaconazol e efavirenz, exceto se os benefícios para o doente superarem os riscos.

#### *Fosamprenavir*

A associação de fosamprenavir com posaconazol pode resultar numa redução da concentração plasmática de posaconazol. Caso a administração concomitante seja necessária, recomenda-se monitorização apertada face ao aparecimento de infeções fúngicas. A administração de doses repetidas de fosamprenavir (700 mg duas vezes por dia x 10 dias) diminuiu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol suspensão oral (200 mg uma vez por dia no 1º dia, 200 mg duas vezes por dia no 2º dia e 400 mg duas vezes por dia x 8 dias) em 21 % e 23 %, respetivamente. Desconhece-se o efeito de posaconazol nos níveis de fosamprenavir, quando o fosamprenavir é administrado com ritonavir.

#### *Fenitoína*

A fenitoína (200 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol em 41 % e 50 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e fenitoína e de indutores semelhantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, primidona) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos.

#### *Antagonistas dos recetores $H_2$ e inibidores da bomba de protões*

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes quando os comprimidos de posaconazol foram utilizados concomitantemente com antiácidos, antagonistas dos recetores  $H_2$  e inibidores da bomba de protões. Não é necessário qualquer ajuste da dose dos comprimidos de posaconazol quando estes são utilizados concomitantemente com antiácidos, antagonistas dos recetores  $H_2$  e inibidores da bomba de protões.

#### Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

Posaconazol é um potente inibidor do CYP3A4. A administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 pode resultar num grande aumento da exposição aos substratos do CYP3A4 como exemplificado abaixo pelo efeito sobre tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam.

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um aumento das concentrações plasmáticas poderá estar associado a reações adversas inaceitáveis, deve-se monitorizar cuidadosamente as concentrações plasmáticas do substrato de CYP3A4 e/ou as reações adversas, e ajustar a dose conforme necessário. Vários dos estudos de interação foram conduzidos em voluntários saudáveis nos quais ocorre uma exposição superior a posaconazol em comparação com os doentes administrados com a mesma dose. O efeito de posaconazol sobre os substratos de CYP3A4 em doentes pode ser inferior nalguns casos aos observados em voluntários saudáveis, e é expectável que seja variável entre os doentes devido à variável exposição de posaconazol nos doentes. O efeito da administração concomitante com posaconazol nos níveis plasmáticos dos substratos CYP3A4 também pode ser variável no mesmo doente.

*Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina e quinidina (substratos do CYP3A4)*

A administração concomitante de posaconazol e terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina está contraindicada. A administração concomitante poderá resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a um prolongamento do intervalo QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes* (ver secção 4.3).

*Alcaloides ergotamínicos*

O posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides ergotamínicos (ergotamina e dihidroergotamina), podendo conduzir a ergotismo. A administração concomitante de posaconazol e de alcaloides ergotamínicos está contraindicada (ver secção 4.3).

*Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo sinvastatina, lovastatina e atorvastatina)*

Posaconazol poderá aumentar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4. O tratamento com estes inibidores da HMG-CoA redutase deve ser suspenso durante o tratamento com posaconazol, uma vez que o aumento dos níveis tem sido associado a rabdomiólise (ver secção 4.3).

*Alcaloides da vinca*

A maioria dos alcaloides da vinca (por exemplo vincristina e vinblastina) são substratos da CYP3A4. A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a reacções adversas graves (ver secção 4.4). Posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides da vinca, podendo conduzir a neurotoxicidade e a outras reacções adversas graves. Consequentemente, o uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa.

*Rifabutina*

O posaconazol aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de rifabutina em 31 % e 72 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e de rifabutina deve ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver também em cima sobre o efeito da rifabutina nos níveis plasmáticos de posaconazol). Quando se procede à administração concomitante destes medicamentos, recomenda-se proceder a uma monitorização cuidadosa dos hemogramas completos e das reacções adversas relacionadas com o aumento dos níveis de rifabutina (por exemplo uveíte).

*Sirolimus*

A administração de dose repetida de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes dia durante 16 dias) aumentou a  $C_{max}$  e AUC de sirolimus (2 mg em dose única) numa média, respetivamente de 6,7 vezes e 8,9 vezes (intervalo de 3,1 a 17,5 vezes), em indivíduos saudáveis. Desconhece-se o efeito de posaconazol sobre sirolimus em doentes, mas espera-se que seja variável devido à variabilidade da exposição de posaconazol nos doentes. A administração concomitante de posaconazol e sirolimus não é recomendada e deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado que não é possível evitar a administração concomitante, recomenda-se que a dose de sirolimus seja largamente reduzida aquando do início do tratamento de posaconazol e que sejam monitorizados com muita frequência os níveis de concentrações no vale de sirolimus no sangue total. As concentrações de sirolimus devem ser determinadas no início, durante a administração concomitante e na descontinuação do tratamento de posaconazol, com as doses de sirolimus devidamente ajustadas. Na administração concomitante com posaconazol, deve ser tido em conta que a relação entre a concentração no vale e AUC de sirolimus se altera. Como resultado, a concentração no vale de sirolimus, que se deve situar dentro da janela terapêutica, pode ser reduzida para níveis subterapêuticos. Assim, devem estabelecer-se como alvo, concentrações no vale que se situem acima do intervalo terapêutico e monitorizar cuidadosamente sinais e sintomas clínicos, parâmetros laboratoriais e biópsias tecidulares.

### *Ciclosporina*

Nos doentes submetidos a transplante cardíaco e tratados com doses estabilizadas de ciclosporina, posaconazol suspensão oral 200 mg uma vez por dia aumentou as concentrações de ciclosporina, tornando necessário proceder a reduções da dose. Nos estudos de eficácia clínica, foram notificados casos de níveis elevados de ciclosporina, resultando em reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade e um caso de leucoencefalopatia fatal. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes que já estejam a receber ciclosporina, a dose de ciclosporina deverá ser reduzida (por exemplo para cerca de três quartos da dose atual). Seguidamente, os níveis sanguíneos de ciclosporina deverão ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de ciclosporina conforme necessário.

### *Tacrolimus*

O posaconazol aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do tacrolimus (dose única de 0,05 mg/kg de peso corporal) em 121 % e 358 %, respetivamente. Nos estudos sobre eficácia clínica foram notificadas interações clinicamente significativas, que resultaram em hospitalização e/ou em interrupção do tratamento com posaconazol. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes já em tratamento com tacrolimus, a dose de tacrolimus deve ser reduzida (por exemplo para cerca de um terço da dose atual). A partir desse momento os níveis sanguíneos de tacrolimus devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de tacrolimus conforme necessário.

### *Inibidores da protease VIH*

Uma vez que os inibidores da protease VIH são substratos do CYP3A4, é expectável que posaconazol aumente os níveis plasmáticos destes agentes antirretrovíricos. Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) e de atazanavir (300 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 2,6 vezes e 3,7 vezes (intervalo de 1,2 a 26 vezes). Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) com atazanavir e ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 1,5 vezes e 2,5 vezes (intervalo de 0,9 a 4,1 vezes). A adição de posaconazol à terapêutica com atazanavir ou com atazanavir e ritonavir foi associada aos aumentos dos níveis de bilirrubina plasmática. Durante a administração concomitante de posaconazol, é recomendada a monitorização frequente de reações adversas e toxicidade relacionada com agentes antirretrovíricos que sejam substratos de CYP3A4.

### *Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4*

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a suspensão oral de posaconazol (200 mg uma vez por dia durante 10 dias) aumentou a exposição (AUC) de midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) em 83%. Num outro estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração de doses repetidas de posaconazol suspensão oral (200 mg duas vezes dia durante 7 dias) aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg em dose única) numa média, respetivamente em 1,3 e 4,6 vezes (intervalo de 1,7 a 6,4 vezes); Posaconazol suspensão oral 400 mg duas vezes dia durante 7 dias aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam intravenoso, respetivamente em 1,6 e 6,2 vezes (intervalo de 1,6 a 7,6 vezes). Ambas as doses de posaconazol aumentaram a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam por via oral (2 mg em dose oral única), respetivamente em 2,2 e 4,5 vezes. Adicionalmente, a suspensão oral de posaconazol (200 mg ou 400 mg), durante a administração concomitante, prolongou a semivida final média de midazolam desde aproximadamente de 3-4 horas para 8-10 horas. Devido ao risco de sedação prolongada recomenda-se que os ajustes de dose sejam considerados quando posaconazol é administrado concomitantemente com qualquer benzodiazepina que seja metabolizada pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) (ver secção 4.4).

*Bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina)*

Recomenda-se proceder à monitorização frequente de reações adversas e de toxicidade relacionada com os bloqueadores dos canais de cálcio, durante a administração concomitante com posaconazol. Poderá ser necessário proceder ao ajuste posológico dos bloqueadores dos canais de cálcio.

#### *Digoxina*

A administração de outros azóis tem sido associada a aumentos dos níveis de digoxina. Consequentemente, posaconazol pode aumentar a concentração plasmática de digoxina e os níveis de digoxina deverão ser monitorizados quando se inicia ou interrompe o tratamento com posaconazol.

#### *Sulfonilureias*

As concentrações de glucose verificadas em alguns voluntários saudáveis registaram uma redução quando se procedeu à administração concomitante de glipizida com posaconazol. Recomenda-se proceder à monitorização das concentrações de glucose nos doentes diabéticos.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem informações suficientes sobre a utilização de posaconazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Posaconazol não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos em que os benefícios para a mãe sejam claramente superiores aos riscos potenciais para o feto.

#### Amamentação

Posaconazol é excretado no leite de fêmeas de rato em aleitamento (ver secção 5.3). A excreção de posaconazol no leite humano não foi estudada. O aleitamento deverá ser interrompido quando se inicia o tratamento com posaconazol.

#### Fertilidade

Posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (3,4 vezes o regime de 300 mg comprimidos com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em doentes) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (2,6 vezes o regime de 300 mg comprimidos com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em doentes). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Uma vez que têm sido referidas certas reações adversas (por. ex.: tonturas, sonolência, etc.) com a utilização de posaconazol, que podem potencialmente afetar a condução/utilização de máquinas, deve ser tida precaução.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os dados de segurança resultam principalmente de estudos com a suspensão oral.

A formulação em comprimidos foi estudada em doentes com LMA e SMD e doentes após TCEH, com ou sem risco de Doença de Enxerto contra Hospedeiro (DEVH) apenas. A duração máxima da exposição à formulação de comprimidos foi mais curta do que com a suspensão oral. A exposição plasmática resultante da formulação em comprimidos foi maior do que a observada com a suspensão oral. Não pode ser excluída uma maior incidência de reações adversas.

## Resumo do perfil de segurança

### *Comprimidos de posaconazol*

A segurança de posaconazol comprimidos foi avaliada em 230 doentes envolvidos no estudo clínico principal. Os doentes foram incluídos num ensaio não comparativo de farmacocinética e segurança para os comprimidos de posaconazol, quando administrados em profilaxia antifúngica. Os doentes eram imunodeprimidos com situações subjacentes, incluindo malignidade hematológica, neutropenia pós-quimioterapia, DEVH e pós TCEH. A terapêutica com posaconazol foi administrada durante um período médio de 28 dias. Vinte doentes receberam 200 mg diários e 210 doentes receberam 300 mg diários (após dosagem duas vezes por dia no Dia 1 em cada coorte).

### *Segurança dos comprimidos e suspensão oral de posaconazol*

A segurança de posaconazol suspensão oral foi avaliada em > 2.400 doentes e voluntários saudáveis envolvidos em ensaios clínicos, e através da experiência pós-comercialização. As reações adversas graves relacionadas mais frequentemente notificadas incluíram náuseas, vômitos, diarreia, piroxia e aumento da bilirrubina.

A segurança de posaconazol comprimidos foi avaliada em 336 doentes e voluntários saudáveis envolvidos em ensaios clínicos. O perfil de segurança dos comprimidos foi semelhante ao da suspensão oral.

### Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2.** Reações adversas por sistema de órgãos e frequência notificadas em ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização\*

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> Frequentemente: Pouco frequentes:  Raros:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplênico síndrome urémica hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
<b>Doenças do sistema imunitário</b> Pouco frequentes: Raros:	reação alérgica reação de hipersensibilidade
<b>Doenças endócrinas</b> Raros: Desconhecido:	insuficiência suprarrenal, gonadotrofina sanguínea diminuída pseudoaldosteronismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> Frequentemente: Pouco frequentes:	alteração do equilíbrio eletrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia hiperglicemia, hipoglicemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b> Pouco frequentes: Raros:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono perturbação psicótica, depressão

<b>Doenças do sistema nervoso</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
<b>Afeções oculares</b> Pouco frequentes: Raros:	visão desfocada, fotofobia, acuidade visual diminuída diplopia, escotoma
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b> Raros:	deficiência auditiva
<b>Cardiopatias</b> Pouco frequentes: Raros:	síndrome de QT longo <sup>§</sup> , eletrocardiograma anormal <sup>§</sup> , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia <i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiopulmonar, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
<b>Vasculopatias</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
<b>Doenças gastrointestinais</b> Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorectal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, afeção de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
<b>Afeções hepatobiliares</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular

<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b> Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
<b>Doenças renais e urinárias</b> Pouco frequentes: Raros:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada acidose tubular renal, nefrite intersticial
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b> Pouco frequentes: Raros:	perturbação menstrual dor mamária
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, inflamação da mucosa edema da língua, edema facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> Pouco frequentes:	alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

\* Com base nas reações adversas observadas com a suspensão oral, com os comprimidos gastroresistentes e com o concentrado para solução para perfusão.

§ Ver secção 4.4.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Afeções hepatobiliares*

Durante a vigilância pós-comercialização da suspensão oral de posaconazol foi notificada lesão hepática grave, com resultado fatal (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Não existe experiência em sobredosagem com os comprimidos de posaconazol.

Durante os ensaios clínicos, os doentes tratados com s posaconazol suspensão oral em doses não superiores a 1.600 mg/dia não apresentaram reações adversas diferentes das referidas nos doentes tratados com as doses inferiores. Observou-se um caso de sobredosagem acidental num doente que tomou posaconazol suspensão oral 1.200 mg duas vezes por dia, durante 3 dias. Não se observaram quaisquer reações adversas pelo investigador.

Posaconazol não é removido por hemodiálise. Não está disponível tratamento específico no caso de sobredosagem com posaconazol. Deve ser considerado o tratamento de suporte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas



Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistêmico, derivados dos triazóis, código ATC: J02A C04.

#### Mecanismo de ação

Posaconazol inibe a enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilase (CYP51), que catalisa um passo essencial na biossíntese do ergosterol.

#### Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*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*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

#### Resistência

Foram identificados isolados clínicos com suscetibilidade reduzida a posaconazol. O mecanismo básico de resistência reside na aquisição de substituições na proteína alvo, CYP51.

#### Valores de Limiar Epidemiológico (ECOFF) para *Aspergillus* spp.

Os valores de ECOFF para o posaconazol, que distinguem a população selvagem dos isolados com resistência adquirida, foram determinados pela metodologia EUCAST.

Valores ECOFF EUCAST:

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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade clínica para espécies de *Aspergillus* spp. Os valores ECOFF não são equivalentes a *breakpoints* clínicos.

#### Limites de suscetibilidade (*Breakpoints*)

Limites de suscetibilidade CIM EUCAST para posaconazol [suscetível (S); resistente (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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade para outras espécies de *Candida*.

#### Associações com outros agentes antifúngicos

O uso de associações terapêuticas antifúngicas não deverá reduzir a eficácia tanto de posaconazol como das outras terapêuticas; contudo, não existem presentemente indícios clínicos de que a associação terapêutica possa proporcionar quaisquer benefícios adicionais.

#### Experiência clínica

##### Resumo do estudo de ligação dos comprimidos de posaconazol

O estudo 5615 foi um estudo multicêntrico, não comparativo, realizado para avaliar as propriedades farmacocinéticas, a segurança e a tolerabilidade dos comprimidos de posaconazol. O estudo 5615 foi conduzido numa população de doentes similar à anteriormente estudada no programa clínico principal

da suspensão oral de posaconazol. Os dados de segurança e a farmacocinética do estudo 5615 foram relacionados com os dados existentes (incluindo os dados de eficácia) da suspensão oral.

A população em causa incluiu: 1) doentes com AML ou SMD que receberam recentemente quimioterapia e desenvolveram ou era expectável que desenvolvessem neutropenia significativa, ou 2) doentes que foram submetidos a TCEH e receberam terapêutica imunossupressora para a prevenção ou tratamento da DEVH. Foram avaliados dois grupos com dosagens diferentes: 200 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 200 mg uma vez por dia (Parte IA) e 300 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 300 mg uma vez por dia (Parte 1B e Parte 2).

Foram recolhidas amostras em série de farmacocinética, no Dia 1 e no estado estacionário no Dia 8 para todos os indivíduos da Parte I e do subconjunto da Parte 2. Além disso, foram recolhidas amostras de farmacocinética esparsas, em vários dias, durante o estado estacionário antes da próxima dose ( $C_{min}$ ) para uma população maior. Com base em concentrações médias de  $C_{min}$ , uma concentração média prevista ( $C_{med}$ ) pode ser calculada para 186 indivíduos com doses de 300 mg. A análise farmacocinética em doentes de  $C_{med}$  constatou que 81 % dos doentes tratados com a dose de 300 mg uma vez por dia atingido o estado estacionário,  $C_{med}$  prevista entre 500-2.500 ng/ml. Um indivíduo (<1 %) teve uma  $C_{med}$  prevista abaixo de 500 ng/ml e 19 % dos indivíduos apresentaram uma  $C_{med}$  prevista acima de 2.500 ng/ml. Os indivíduos atingiram uma  $C_{med}$  prevista no estado estacionário de 1.970 ng/ml.

No Quadro 3 é apresentada uma comparação da exposição ( $C_{med}$ ) após administração dos comprimidos e da suspensão oral de posaconazol nas doses terapêuticas, em doentes retratados como análise de quartil. As exposições após a administração dos comprimidos são geralmente mais elevadas do que, mas sobrepondo-se com, as exposições após a administração da suspensão oral de posaconazol.

**Quadro 3.** Análise de quartil  $C_{med}$  dos estudos principais dos doentes com comprimidos e suspensão oral de posaconazol

	<b>Posaconazol comprimidos</b>	<b>Posaconazol suspensão oral</b>		
	<b>Profilaxia em AML e TCEH Estudo 5615</b>	<b>Profilaxia em DEVH Estudo 316</b>	<b>Profilaxia em Neutropenia Estudo 1899</b>	<b>Tratamento da Aspergilose Invasiva Estudo 0041</b>
	<b>300 mg uma vez por dia (Dia 1 300 mg duas vezes por dia)*</b>	<b>200 mg três vezes por dia</b>	<b>200 mg três vezes por dia</b>	<b>200 mg quatro vezes por dia (hospitalizados) seguido de 400 mg duas vezes por dia</b>
<b>Quartil</b>	<b>Intervalo p<math>C_{med}</math> (ng/ml)</b>	<b>Intervalo <math>C_{med}</math> (ng/ml)</b>	<b>Intervalo <math>C_{med}</math> (ng/ml)</b>	<b>Intervalo <math>C_{med}</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
p $C_{med}$ : $C_{med}$ prevista $C_{med}$ = concentração média quando medida no estado estacionário *20 doentes receberam 200 mg uma vez por dia (Dia 1 200 mg duas vezes por dia)				

### Resumo dos estudos da suspensão oral de posaconazol

#### *Aspergilose invasiva*

Procedeu-se à avaliação de posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas no tratamento de aspergilose invasiva em doentes com doença refratária a anfotericina B (incluindo formulações

lipossômicas) ou itraconazol, ou em doentes que apresentavam intolerância a estes medicamentos num ensaio não comparativo (Estudo 0041) sobre terapêutica de último recurso. Os resultados clínicos foram comparados com os de um grupo de controlo externo resultante de uma revisão retrospectiva de registos clínicos. O grupo de controlo externo incluiu 86 doentes submetidos a terapêutica disponível (como acima), maioritariamente nas mesmas alturas e nos mesmos locais que os doentes tratados com posaconazol. A maioria dos casos de aspergilose foram considerados refratários à terapêutica prévia, tanto no grupo de posaconazol (88 %) como no grupo de controlo externo (79 %).

Conforme indicado na Tabela 4, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42 % dos doentes tratados com posaconazol, versus 26 % no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

**Tabela 4.** Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Êxito por Espécies</b> Todas confirmadas micologicamente <i>Aspergillus</i> spp. <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 %)

#### *Fusarium* spp.

11 de 24 doentes, com fusariose comprovada ou provável, foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 124 dias e até um máximo de 212 dias. Entre os dezoito doentes que demonstraram ser intolerantes ou tiveram infeções refratárias à anfotericina B ou a itraconazol, sete foram classificados como respondedores.

#### *Cromoblastomicose/Micetoma*

9 de 11 doentes foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 268 dias e até um máximo de 377 dias. Cinco destes doentes apresentavam cromoblastomicose devido a *Fonsecaea pedrosoi* e 4 apresentavam micetoma, maioritariamente devido a espécies de *Madurella*.

#### *Coccidioidomicose*

11 de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

#### *Profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas (IFIs) (Estudos 316 e 1899)*

Dois estudos em profilaxia aleatorizados, controlados, foram conduzidos em doentes que apresentavam risco elevado para o desenvolvimento de infeções fúngicas invasivas.

O Estudo 316 foi um ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes ao dia) vs cápsulas de fluconazol (400 mg uma vez por dia) em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas alogénicas com doença de enxerto contra hospedeiro (doença de enxerto contra hospedeiro: DEVH). A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 16 semanas após a aleatorização, conforme determinado

<sup>2</sup> Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

por um painel de peritos externo, cego e independente. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis durante o período de tratamento (desde a primeira dose à última dose do medicamento experimental + 7 dias). A maioria dos doentes (377/600, [63 %]) incluídos apresentava DEVH aguda de Grau 2 ou 3 ou crónica extensa (195/600, [32,5 %]) no início do estudo. A duração média da terapêutica foi de 80 dias para o posaconazol e 77 dias para o fluconazol.

O Estudo 1899 foi um estudo aleatorizado, com avaliação cega, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes por dia) vs. suspensão de fluconazol (400 mg uma vez por dia) ou solução oral de itraconazol (200 mg duas vezes por dia) em doentes com neutropenia que estavam a receber quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas. A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente, durante o período de tratamento. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 100 dias após a aleatorização. Os novos diagnósticos de leucemia mieloide aguda foram as situações subjacentes mais frequentes (435/602, [72 %]). A duração média da terapêutica foi de 29 dias para o posaconazol e 25 dias para o fluconazol/itraconazol.

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infeção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 5 e 6. Surgiram menos infeções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

**Tabela 5.** Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo <sup>a</sup>	Valor de P
<b>Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis</b>			
<b>Período em tratamento<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>Período de tempo fixo<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 = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

**Tabela 6.** Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo <sup>a</sup>
<b>Proporção (%) de doentes com Aspergilose comprovada/provável</b>		
<b>Período em tratamento<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>Período de tempo fixo<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 = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

- b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.
- c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.
- d: Todos os aleatorizados
- e: Todos os tratados

No Estudo 1899, foi observada uma diminuição significativa na mortalidade por todas as causas favorável ao posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ]. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevivência até ao dia 100 após a aleatorização, foi significativamente maior para os doentes a receber posaconazol; este benefício na sobrevivência foi demonstrado quando a análise considerou todas as causas de morte ( $P=0,0354$ ), bem como as mortes relacionadas com IFIs ( $P=0,0209$ ).

No Estudo 316, a mortalidade global foi semelhante (POS, 25 %; FLU, 28 %); no entanto, a proporção de mortes relacionadas com IFIs foi significativamente menor no grupo POS (4/301) comparado com o grupo FLU (12/299;  $P=0,0413$ ).

#### População pediátrica

Não existe experiência pediátrica aos comprimidos de posaconazol.

Dezasseis doentes com 8-17 anos de idade foram tratados com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia num estudo para infeções fúngicas invasivas. O perfil de segurança aparenta ser semelhante ao dos doentes com idades  $\geq 18$  anos, com base nos dados disponíveis de 16 destes doentes pediátricos.

Adicionalmente, doze doentes com 13-17 anos de idade receberam posaconazol suspensão oral 600 mg/dia para profilaxia de infeções fúngicas invasivas (Estudos 316 e 1899). O perfil de segurança nestes doentes com idade  $< 18$  anos aparenta ser semelhante ao perfil de segurança observado em adultos. Com base em dados de farmacocinética em 10 destes doentes pediátricos, o perfil farmacocinético aparenta ser semelhante ao de doentes com idades  $\geq 18$  anos.

A segurança e a eficácia nos doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

#### Avaliação eletrocardiográfica

Obtiveram-se múltiplos ECGs sincronizados ao longo de um período de 12 horas, antes e durante a administração de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes por dia, concomitantemente com refeições de alto teor lipídico), em 173 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 85 anos. Não se observaram alterações clinicamente relevantes no intervalo QTc médio (Fridericia), relativamente aos valores basais.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado clínico final. O rácio crítico para os doentes com infeções a *Aspergillus* foi  $\sim 200$ . É particularmente importante para tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 em regimes de dose recomendada).

#### Absorção

Os comprimidos de posaconazol apresentam uma absorção com uma mediana de  $t_{max}$  correspondente a 4 a 5 horas e apresentam uma farmacocinética proporcional à dose após a administração de uma dose única e de doses múltiplas de até 300 mg.

Após a administração de uma dose única de 300 mg de posaconazol em comprimidos, após uma refeição com alto teor de gorduras, a voluntários saudáveis, a  $AUC_{0-72 \text{ horas}}$  e a  $C_{\text{max}}$  foram mais elevadas em comparação com a administração em condições de jejum (51% e 16 % para  $AUC_{0-72 \text{ horas}}$  e  $C_{\text{max}}$  respectivamente).

As concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de comprimidos de posaconazol podem aumentar ao longo do tempo em alguns doentes. A causa desta dependência-temporal não é completamente conhecida.

### Distribuição

Nos estudos com voluntários saudáveis, após a administração do comprimido o posaconazol tem um volume de distribuição médio aparente de 394 litros (42%), com intervalo de 294-583 litros.

O posaconazol apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98 %), predominantemente à albumina sérica.

### Biotransformação

O posaconazol não possui quaisquer metabolitos circulantes *major* e é pouco provável que as suas concentrações sejam alteradas pelos inibidores das enzimas do CYP450. Dos metabolitos circulantes, a maioria é conjugada do glucuronido de posaconazol, observando-se apenas pequenas quantidades de metabolitos oxidativos (mediados pelo CYP450). Os metabolitos excretados na urina e nas fezes perfazem aproximadamente 17 % da dose radiomarcada administrada.

### Eliminação

Após a administração dos comprimidos o posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma semivida ( $t_{1/2}$ ) média de 29 horas (limites de 26 a 31 horas) e uma depuração média aparente de 7,5 a 11 l/hora. Após a administração de  $^{14}\text{C}$ -posaconazol, a radioatividade foi predominantemente recuperada nas fezes (77 % da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação *minor*, sendo 14 % da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2 % da dose radiomarcada corresponde ao composto original). As concentrações plasmáticas do estado estacionário são atingidas ao Dia 6 com a dose de 300 mg (uma vez por dia após dose de carga duas vezes por dia no Dia 1).

### Farmacocinética nas populações especiais

#### *Crianças (< 18 anos)*

Não existe experiência pediátrica com os comprimidos de posaconazol.

A farmacocinética de posaconazol suspensão oral foi avaliada em doentes pediátricos. Após a administração de 800 mg por dia de suspensão oral de posaconazol sob a forma de dose repartida para tratamento de infeções fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas médias no vale obtidas em 12 doentes com idades entre os 8 – 17 anos de idade (776 ng/ml) foram semelhantes às concentrações obtidas em 194 doentes com idades compreendidas entre os 18 - 64 anos de idade (817 ng/ml). Não existem à disposição quaisquer dados farmacocinéticos de doentes pediátricos com menos de 8 anos de idade. Igualmente, em estudos de profilaxia, a concentração média de posaconazol no estado estacionário ( $C_{\text{med}}$ ) foi comparável entre dez adolescentes (13-17 anos de idade) com a  $C_{\text{med}}$  alcançada em adultos ( $\geq 18$  anos de idade).

#### *Sexo*

A farmacocinética dos comprimidos de posaconazol é semelhante no homem e na mulher.

#### *Idosos*

A farmacocinética dos comprimidos de posaconazol é comparável nos indivíduos jovens e idosos. Não se observaram diferenças na segurança entre doentes geriátricos e doentes mais jovens, logo não é recomendado qualquer ajuste posológico nos doentes geriátricos.

### *Raça*

Não existe dados suficientes entre as diferentes raças com os comprimidos de posaconazol.

Registou-se uma ligeira redução (16 %) na AUC e na  $C_{max}$  de posaconazol suspensão oral nos indivíduos de raça negra, quando comparados com os indivíduos caucasianos. O perfil de segurança de posaconazol nos doentes de raça negra foi, contudo, semelhante ao perfil de segurança nos doentes caucasianos.

### *Peso*

O modelo farmacocinético com uma formulação oral sólida sugere que os doentes com peso superior a 120 kg podem ter uma menor exposição ao posaconazol. Sugere-se pois, que se faça uma monitorização apertada para o aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg.

Os doentes com baixo peso corporal (< 60 kg), especialmente aqueles que recebem posaconazol após TCEH, têm maior probabilidade de ter concentrações plasmáticas de posaconazol mais elevadas e devem ser monitorizados cuidadosamente para acontecimentos adversos.

### *Compromisso renal*

Após a administração de uma dose única de posaconazol suspensão oral, não se observou qualquer efeito do compromisso renal ligeiro e moderado ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sobre a farmacocinética de posaconazol; conseqüentemente, não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Nos indivíduos com compromisso renal grave ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC de posaconazol apresentou valores de grande variabilidade [ $> 96$  % CV (coeficiente de variância)] quando comparada com outros grupos com alterações renais [ $< 40$  % CV]. Contudo, uma vez que posaconazol não sofre uma eliminação renal significativa, não se antecipa qualquer efeito do compromisso renal grave sobre a farmacocinética de posaconazol, nem se recomenda qualquer ajuste posológico. Posaconazol não é removido por hemodiálise.

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol em comprimidos, no entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com os comprimidos de posaconazol.

### *Compromisso Hepático*

Após uma dose única oral de 400 mg de posaconazol suspensão oral em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) (seis por grupo), a AUC média foi 1,3 a 1,6 vezes superior à obtida em indivíduos do grupo de controlo emparelhados com função hepática normal. As concentrações das frações livres não foram determinadas e não se pode excluir que há um maior aumento na exposição da fração livre de posaconazol do que o aumento de 60 % observado na AUC total. A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foi prolongada aproximadamente de 27 horas para ~43 horas nos respetivos grupos. Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave mas é aconselhada precaução devido ao potencial para o aumento da exposição plasmática.

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol em comprimidos, no entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com os comprimidos de posaconazol.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Tal como o observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, registaram-se efeitos relacionados com a inibição da síntese da hormona esteroide nos estudos sobre toxicidade de dose repetida realizados com posaconazol. Foram observados efeitos de supressão suprarrenal nos estudos sobre toxicidade no rato e no cão, com exposições iguais ou superiores às obtidas com as doses terapêuticas nos seres humanos.

Registou-se fosfolipidose neuronal nos cães tratados durante um período  $\geq 3$  meses, com exposições sistémicas menores que as obtidas com as doses terapêuticas humanas. Esta situação não foi

observada nos macacos tratados durante um período de um ano. Nos estudos sobre neurotoxicidade, com a duração de doze meses, realizados no cão e no macaco, não se observaram quaisquer efeitos funcionais sobre os sistemas nervosos central ou periférico, com exposições sistêmicas superiores às obtidas terapêuticamente.

Observou-se fosfolipidose pulmonar, responsável por dilatação e obstrução dos alvéolos, no estudo de 2 anos realizado no rato. Estas observações não são necessariamente indicativas de um potencial para alterações funcionais no homem.

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado no macaco, com concentrações sistêmicas 8,5 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas no homem. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado no rato, com uma exposição sistêmica 2,1 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observou-se aumento das pressões sistólica e arterial (até 29 mmHg) em ratos e macacos cujas exposições sistêmicas foram 2,1 e 8,5 vezes superiores, respetivamente, em relação às obtidas com doses terapêuticas em humanos.

Realizaram-se estudos sobre reprodução e sobre desenvolvimento peri e pós-natal, no rato. Com exposições menores que as obtidas com as doses terapêuticas no homem, posaconazol provocou alterações esqueléticas e malformações, distocia, prolongamento do período de gestação, redução do tamanho médio da ninhada e da viabilidade pós-natal. No coelho, posaconazol revelou ser embriotóxico com exposições superiores às obtidas com doses terapêuticas. Tal como observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, estes efeitos sobre a reprodução foram considerados como sendo devidos a um efeito sobre a esteroidogénese relacionado com o tratamento.

Posaconazol não revelou genotoxicidade nos estudos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de carcinogenicidade não revelaram riscos especiais para o ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Acetato succinato de hipromelose  
Celulose microcristalina  
Hidroxipropilcelulose (E463)  
Sílica para uso dental  
Croscarmelose sódica  
Esterato de magnésio

#### Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico  
Macrogol 3350  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos



#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não requer qualquer condição especial de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes são embalados em blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno laminado com folha de alumínio violável por pressão.

Noxafil comprimidos gastrorresistentes são embalados em blisters em cartonagens de 24 (2x12) ou 96 (8x12) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de posaconazol.

Cada ml contém 18 mg de posaconazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 462 mg (20 mmol) de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 6.680 mg de ciclodextrina (como sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina sódica (SBECD)).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Concentrado para solução para perfusão

Líquido límpido, incolor a amarelo.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Noxafil concentrado para solução para perfusão está indicado no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secção 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos.

A doença refratária é definida como a progressão da infeção ou a incapacidade de obter melhorias após um período mínimo de 7 dias de administração prévia de doses terapêuticas de um tratamento antifúngico eficaz.

Noxafil concentrado para solução para perfusão está igualmente indicado na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes:

- Doentes que recebem quimioterapia de remissão-indução para leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndromes mielodisplásicas (SMD), que se espera resultar numa neutropenia prolongada e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas;
- Recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) submetidos a uma terapêutica imunossupressora em doses elevadas para a doença de enxerto contra hospedeiro e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas.

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de Noxafil suspensão oral para utilização na candidíase orofaríngea.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de infeções fúngicas ou na terapêutica de suporte nos doentes de alto risco para os quais o posaconazol está indicado na profilaxia.

### Posologia

Noxafil está também disponível para administração oral (Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes e 40 mg/ml suspensão oral). É recomendada a alteração para administração oral assim que a situação clínica do doente o permita (ver secção 4.4).

A posologia recomendada é apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dose recomendada de acordo com a indicação

<b>Indicação</b>	<b>Dose e duração da terapêutica</b> (Ver secção 5.2)
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	Dose de carga de 300 mg de Noxafil duas vezes por dia no primeiro dia, seguida de 300 mg uma vez por dia daí em diante. A duração do tratamento deve ser fundamentada na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Profilaxia de infeções fúngicas invasivas	Dose de carga de 300 mg de Noxafil duas vezes por dia no primeiro dia, seguida de 300 mg uma vez por dia daí em diante. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm <sup>3</sup> .

Noxafil deve ser administrado via linha venosa central, incluindo um cateter venoso central ou um cateter central inserido periféricamente (PICC), por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus. Se não estiver disponível um cateter venoso central, uma perfusão única pode ser administrada através de um cateter venoso periférico. Quando administrado através de cateter venoso periférico, a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos (ver secções 4.8 e 6.6).

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina <50 ml/min), é esperado que haja acumulação do veículo intravenoso Sulfobutil Éter Betaciclodextrina Sódica (SBECD). Nestes doentes devem ser administradas as formulações orais de Noxafil, a menos que a avaliação do risco/benefício para o doente justifique a utilização de Noxafil concentrado para solução para perfusão. Os níveis de creatinina sérica devem ser cuidadosamente monitorizados nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Dados limitados sobre o efeito do compromisso hepático (incluindo classificação C de Child-Pugh da doença hepática crónica) na farmacocinética do posaconazol demonstram um aumento da exposição plasmática comparativamente a indivíduos com função hepática normal, mas não sugerem que seja

necessário o ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2). É recomendada precaução devido ao potencial para maior exposição plasmática.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Noxafil concentrado para solução para perfusão em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser utilizado em crianças com menos de 18 anos de idade devido a preocupações com a segurança pre-clínica (ver secção 5.3).

#### Modo de administração

Noxafil concentrado para solução para perfusão tem que ser diluído (ver secção 6.6) antes da administração. Noxafil deve ser administrado via linha venosa central, incluindo um cateter venoso central ou um cateter central inserido periféricamente (PICC), por perfusão intravenosa (IV) lenta durante aproximadamente 90 minutos (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus.

Se não estiver disponível um cateter venoso central, pode ser administrada uma perfusão única através de um cateter venoso periférico. Quando administrado através de cateter venoso periférico, a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos de forma a reduzir a possibilidade de reações no local de injeção (ver secção 4.8).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina, dado que esta administração pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a prolongamento do intervalo QTc e casos raros de *torsades de pointes* (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipersensibilidade

Não se dispõe de informação sobre sensibilidade cruzada entre posaconazol e outros agentes antifúngicos dos azóis. Recomenda-se precaução aquando da prescrição de Noxafil a doentes com hipersensibilidade a outros azóis.

#### Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais.

Posaconazol deve ser utilizado com precaução nos doentes que apresentem compromisso hepático devido à experiência clínica limitada e à possibilidade dos níveis plasmáticos de posaconazol serem mais elevados nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

### Monitorização de doentes com compromisso renal grave

Devido à variabilidade na exposição, os doentes com compromisso renal grave devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a aparecimento de infeções fúngicas irruptivas (ver secções 4.2 e 5.2).

### Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com Noxafil deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina). Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com Noxafil caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

### Prolongamento do intervalo QTc

Alguns azóis têm sido associados a um prolongamento do intervalo QTc. Noxafil não deve ser administrado com fármacos que sejam substrato do CYP3A4 e que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.5). Noxafil deve ser administrado com precaução nos doentes com patologias pro-arrítmicas, tais como:

- Prolongamento congénito ou adquirido do intervalo QTc
- Cardiomiopatia, em especial em presença de insuficiência cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas pré-existentes
- Administração concomitante de medicamentos que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (para além dos mencionados na secção 4.3).

As alterações dos eletrólitos, em especial envolvendo os níveis de potássio, magnésio ou cálcio, devem ser monitorizadas e corrigidas conforme necessário, antes e durante a terapêutica com posaconazol.

Em doentes, a média das concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ), após administração de posaconazol concentrado para solução para perfusão, é 4 vezes superior quando comparada com a administração da suspensão oral. Não pode ser excluído um efeito aumentado no intervalo QTc. É recomendada particular precaução nestas situações em que o posaconazol é administrado periféricamente, uma vez que o tempo de perfusão recomendado de 30 minutos pode aumentar adicionalmente a  $C_{max}$ .

### Interações medicamentosas

Posaconazol é um inibidor do CYP3A4 e só deve ser tomado em circunstâncias específicas durante o tratamento com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

### Midazolam e outras benzodiazepinas

Devido ao risco de sedação prolongada e possível depressão respiratória, a administração concomitante de posaconazol com quaisquer benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) deve apenas ser considerada quando claramente necessário. Deve ser considerado ajuste posológico de benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

### Toxicidade da Vincristina

A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a neurotoxicidade e outras reações adversas graves, incluindo convulsões, neuropatia periférica, síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética e íleus paralítico. O uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa (ver secção 4.5).

Antibacterianos da rifamicina (rifampicina, rifabutina), determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) e efavirenz

As concentrações de posaconazol poderão registar uma redução significativa durante a administração concomitante; conseqüentemente, o uso concomitante com posaconazol deverá ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver secção 4.5).

#### Exposição plasmática

As concentrações plasmáticas após administração de posaconazol intravenoso concentrado para solução para perfusão são em geral mais elevadas que as obtidas com posaconazol suspensão oral. Em alguns doentes as concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de posaconazol podem aumentar ao longo do tempo (ver secção 5.2). Os dados de segurança com níveis de exposição mais elevados atingidos com posaconazol concentrado para solução para perfusão são atualmente limitados.

#### Episódios tromboembólicos

Os episódios tromboembólicos foram identificados como um potencial risco para o posaconazol concentrado para solução para perfusão mas não foram observados nos ensaios clínicos. Foram observadas tromboflebitides durante ensaios clínicos. É necessária precaução se surgirem sinais ou sintomas de eventos tromboembólicos (ver secções 4.8 e 5.3).

#### Sódio

Este medicamento contém 462 mg (20 mmol) de sódio em cada frasco para injetáveis, equivalente a 23 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio.

A dose máxima diária deste produto é equivalente a 46% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio.

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão é considerado como tendo um nível de sódio elevado. Isto deve ser tido em consideração, particularmente em casos de dieta com baixo teor em sódio.

#### Ciclodextrina

Este medicamento contém 6.680 mg de ciclodextrina em cada frasco para injetáveis.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A informação seguinte foi obtida através dos dados de posaconazol suspensão oral ou da recente formulação em comprimidos. Todas as interações medicamentosas com posaconazol suspensão oral foram consideradas relevantes para o posaconazol concentrado para solução para perfusão, com exceção para as que afetam a absorção de posaconazol (via pH e motilidade gástricas).

#### Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

Posaconazol é metabolizado por glucuronidação do UDP (enzimas de fase 2) e é um substrato, *in vitro*, para o efluxo da p-glicoproteína (P-gp). Assim, os inibidores (por exemplo, verapamilo, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) ou indutores (por exemplo, rifampicina, rifabutina, determinados anticonvulsivantes, etc.) destas vias de depuração poderão respetivamente aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de posaconazol.

#### *Rifabutina*

A rifabutina (300 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  (concentração plasmática máxima) e a AUC (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo) de posaconazol para 57 % e 51 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e rifabutina e de indutores semelhantes (por exemplo, rifampicina) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos. Consultar também em baixo sobre o efeito de posaconazol nos níveis plasmáticos da rifabutina.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol, respetivamente em 45% e 50%. Deve ser evitada a utilização concomitante de posaconazol e efavirenz, exceto se os benefícios para o doente superarem os riscos.

#### *Fosamprenavir*

A associação de fosamprenavir com posaconazol pode resultar numa redução da concentração plasmática de posaconazol. Caso a administração concomitante seja necessária, recomenda-se monitorização apertada face ao aparecimento de infeções fúngicas. A administração de doses repetidas de fosamprenavir (700 mg duas vezes por dia x 10 dias) diminuiu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol suspensão oral (200 mg uma vez por dia no 1º dia, 200 mg duas vezes por dia no 2º dia e 400 mg duas vezes por dia x 8 dias) em 21 % e 23 %, respetivamente. Desconhece-se o efeito de posaconazol nos níveis de fosamprenavir, quando o fosamprenavir é administrado com ritonavir.

#### *Fenitoína*

A fenitoína (200 mg uma vez por dia) reduziu a  $C_{max}$  e a AUC de posaconazol em 41 % e 50 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e fenitoína e de indutores semelhantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, primidona) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos.

#### Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

Posaconazol é um potente inibidor do CYP3A4. A administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 pode resultar num grande aumento da exposição aos substratos do CYP3A4 como exemplificado abaixo pelo efeito sobre tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam. Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um aumento das concentrações plasmáticas poderá estar associado a reações adversas inaceitáveis, deve-se monitorizar cuidadosamente as concentrações plasmáticas do substrato de CYP3A4 e/ou as reações adversas, e ajustar a dose conforme necessário.

#### *Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina e quinidina (substratos do CYP3A4)*

A administração concomitante de posaconazol e terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina está contraindicada. A administração concomitante poderá resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a um prolongamento do intervalo QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes* (ver secção 4.3).

#### *Alcaloides ergotamínicos*

Posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides ergotamínicos (ergotamina e dihidroergotamina), podendo conduzir a ergotismo. A administração concomitante de posaconazol e de alcaloides ergotamínicos está contraindicada (ver secção 4.3).

#### *Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo sinvastatina, lovastatina e atorvastatina)*

Posaconazol poderá aumentar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4. O tratamento com estes inibidores da HMG-CoA redutase deve ser suspenso durante o tratamento com posaconazol, uma vez que o aumento dos níveis tem sido associado a rabdomiólise (ver secção 4.3).

#### *Alcaloides da vinca*

A maioria dos alcaloides da vinca (por exemplo vincristina e vinblastina) são substratos da CYP3A4. A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a reações adversas graves (ver secção 4.4). Posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcaloides da vinca, podendo conduzir a neurotoxicidade e a outras reações adversas graves. Consequentemente, o uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa.

### *Rifabutina*

Após administração oral, posaconazol aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de rifabutina em 31 % e 72 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e de rifabutina deve ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver também em cima sobre o efeito da rifabutina nos níveis plasmáticos de posaconazol). Quando se procede à administração concomitante destes medicamentos, recomenda-se proceder a uma monitorização cuidadosa dos hemogramas completos e das reações adversas relacionadas com o aumento dos níveis de rifabutina (por exemplo uveíte).

### *Sirolimus*

A administração de dose repetida de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes dia durante 16 dias) aumentou a  $C_{max}$  e AUC de sirolimus (2 mg em dose única) numa média, respetivamente de 6,7 vezes e 8,9 vezes (intervalo de 3,1 a 17,5 vezes), em indivíduos saudáveis. Desconhece-se o efeito de posaconazol sobre sirolimus em doentes, mas espera-se que seja variável devido à variabilidade da exposição de posaconazol nos doentes. A administração concomitante de posaconazol e sirolimus não é recomendada e deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado que não é possível evitar a administração concomitante, recomenda-se que a dose de sirolimus seja largamente reduzida aquando do início do tratamento de posaconazol e que sejam monitorizados com muita frequência os níveis de concentrações no vale de sirolimus no sangue total. As concentrações de sirolimus devem ser determinadas no início, durante a administração concomitante e descontinuação do tratamento de posaconazol, com as doses de sirolimus devidamente ajustadas. Na administração concomitante com posaconazol, deve ser tido em conta que a relação entre a concentração no vale e AUC de sirolimus se altera. Como resultado, a concentração no vale de sirolimus, que se deve situar dentro da janela terapêutica, pode ser reduzida para níveis subterapêuticos. Assim, devem estabelecer-se como alvo, concentrações no vale que se situem acima do intervalo terapêutico e monitorizar cuidadosamente sinais e sintomas clínicos, parâmetros laboratoriais e biópsias tecidulares.

### *Ciclosporina*

Nos doentes submetidos a transplante cardíaco e tratados com doses estabilizadas de ciclosporina, posaconazol suspensão oral 200 mg uma vez por dia aumentou as concentrações de ciclosporina, tornando necessário proceder a reduções da dose. Nos estudos de eficácia clínica, foram notificados casos de níveis elevados de ciclosporina, resultando em reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade e um caso de leucoencefalopatia fatal. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes que já estejam a receber ciclosporina, a dose de ciclosporina deverá ser reduzida (por exemplo para cerca de três quartos da dose atual). Seguidamente, os níveis sanguíneos de ciclosporina deverão ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de ciclosporina conforme necessário.

### *Tacrolimus*

Posaconazol aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do tacrolimus (dose única de 0,05 mg/kg de peso corporal) em 121 % e 358 %, respetivamente. Nos estudos sobre eficácia clínica foram notificadas interações clinicamente significativas, que resultaram em hospitalização e/ou em interrupção do tratamento com posaconazol. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes já em tratamento com tacrolimus, a dose de tacrolimus deve ser reduzida (por exemplo para cerca de um terço da dose atual). A partir desse momento os níveis sanguíneos de tacrolimus devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de tacrolimus conforme necessário.

### *Inibidores da protease VIH*

Uma vez que os inibidores da protease VIH são substratos do CYP3A4, é expectável que posaconazol aumente os níveis plasmáticos destes agentes antirretrovíricos. Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) e de atazanavir (300 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 2,6 vezes e 3,7 vezes (intervalo de 1,2 a 26 vezes). Após a administração



concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) com atazanavir e ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 1,5 vezes e 2,5 vezes (intervalo de 0,9 a 4,1 vezes). A adição de posaconazol à terapêutica com atazanavir ou com atazanavir e ritonavir foi associada aos aumentos dos níveis de bilirrubina plasmática. Durante a administração concomitante de posaconazol, é recomendada a monitorização frequente de reações adversas e toxicidade relacionada com agentes antirretrovíricos que sejam substratos de CYP3A4.

#### *Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4*

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a suspensão oral de posaconazol (200 mg uma vez por dia durante 10 dias) aumentou a exposição (AUC) de midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) em 83%. Num outro estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração de doses repetidas de posaconazol suspensão oral (200 mg duas vezes dia durante 7 dias) aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg em dose única) numa média, respetivamente em 1,3 e 4,6 vezes (intervalo de 1,7 a 6,4 vezes); Posaconazol suspensão oral 400 mg duas vezes dia durante 7 dias aumentou a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam intravenoso, respetivamente em 1,6 e 6,2 vezes (intervalo de 1,6 a 7,6 vezes). Ambas as doses de posaconazol aumentaram a  $C_{max}$  e a AUC de midazolam por via oral (2 mg em dose oral única), respetivamente em 2,2 e 4,5 vezes. Adicionalmente, a suspensão oral de posaconazol (200 mg ou 400 mg), durante a administração concomitante, prolongou a semivida final média de midazolam desde aproximadamente de 3-4 horas para 8-10 horas.

Devido ao risco de sedação prolongada recomenda-se que os ajustes de dose sejam considerados quando posaconazol é administrado concomitantemente com qualquer benzodiazepina que seja metabolizada pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) (ver secção 4.4).

#### *Bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina)*

Recomenda-se proceder à monitorização frequente para reações adversas e de toxicidade relacionada com os bloqueadores dos canais de cálcio, durante a administração concomitante com posaconazol. Poderá ser necessário proceder ao ajuste posológico dos bloqueadores dos canais de cálcio.

#### *Digoxina*

A administração de outros azóis tem sido associada a aumentos dos níveis de digoxina. Consequentemente, posaconazol pode aumentar a concentração plasmática de digoxina e os níveis de digoxina deverão ser monitorizados quando se inicia ou interrompe o tratamento com posaconazol.

#### *Sulfonilureias*

As concentrações de glucose verificadas em alguns voluntários saudáveis registaram uma redução quando se procedeu à administração concomitante de glipizida com posaconazol. Recomenda-se proceder à monitorização das concentrações de glucose nos doentes diabéticos.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem informações suficientes sobre a utilização de posaconazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Posaconazol não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos em que os benefícios para a mãe sejam claramente superiores aos riscos potenciais para o feto.

#### Amamentação

Posaconazol é excretado no leite de fêmeas de rato em aleitamento (ver secção 5.3). A excreção de posaconazol no leite humano não foi estudada. O aleitamento deverá ser interrompido quando se inicia o tratamento com posaconazol.

#### Fertilidade

Posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (2,8 vezes a exposição obtida com uma dose intravenosa de 300 mg em humanos) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (3,4 vezes a exposição com uma dose intravenosa de 300 mg em doentes). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Uma vez que têm sido referidas certas reações adversas (por exemplo tonturas, sonolência, etc.) com a utilização de posaconazol, que podem potencialmente afetar a condução/utilização de máquinas, deve ser tida precaução.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os dados de segurança foram maioritariamente obtidos através de ensaios com a suspensão oral.

Noxafil concentrado para solução para perfusão foi estudado em doentes com LMA e SMD e doentes após TCEH, com ou em risco de DEVH apenas. A duração máxima da exposição à formulação concentrado para solução para perfusão, foi mais curta do que com a suspensão oral. A exposição plasmática resultante da formulação concentrado para solução para perfusão foi maior do que a observada com a suspensão oral. Não pode ser excluída uma maior incidência de reações adversas.

#### Resumo do perfil de segurança

##### *Segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão*

Em estudos iniciais realizados em voluntários saudáveis, a administração de uma dose única de posaconazol em perfusão durante 30 minutos, via cateter venoso periférico, foi associada a uma incidência de 12% de reações no local de injeção (incidência de 4% de tromboflebite). Doses múltiplas de posaconazol administradas via cateter venoso periférico foram associadas a tromboflebite (incidência de 60%). Assim, em estudos subsequentes o posaconazol foi administrado via cateter venoso central. Nos casos em que não estava disponível um cateter venoso central, os doentes podiam receber uma perfusão única, durante 30 minutos, via cateter venoso periférico. Perfusões por via periférica por períodos superiores a 30 minutos levam a maior incidência de reações no local de injeção e tromboflebitas.

A segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão foi avaliada em 268 doentes em ensaios clínicos. Os doentes foram incluídos num ensaio não comparativo de farmacocinética e segurança com posaconazol concentrado para solução para perfusão, quando administrado em profilaxia antifúngica (Estudo 5520). Onze doentes receberam uma dose única de 200 mg de concentrado para solução para perfusão de posaconazol, 21 doentes receberam uma dose diária de 200 mg durante uma mediana de 14 dias e 237 doentes receberam uma dose diária de 300 mg durante uma mediana de 9 dias. Não existem dados de segurança para administrações superiores a 28 dias. Os dados de segurança em idosos são limitados.

A reação adversa mais frequentemente notificada (> 25%) com início durante a fase de posaconazol intravenoso 300 mg uma vez por dia foi diarreia (32%).

A reação adversa mais frequente (>1%) que levou à suspensão do tratamento com posaconazol concentrado para solução para perfusão 300 mg uma vez por dia foi LMA (1%).

#### Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2.** Reações adversas por sistema de órgãos e frequência notificadas em ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização\*

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplênico síndrome urêmica hemolítica, púrpura trombocitopênica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
<b>Doenças do sistema imunitário</b> Pouco frequentes: Raros:	reação alérgica reação de hipersensibilidade
<b>Doenças endócrinas</b> Raros: Desconhecido:	insuficiência suprarrenal, gonadotrofina sanguínea diminuída pseudoaldosteronismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> Frequentes: Pouco frequentes:	alteração do equilíbrio eletrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia hiperglicemia, hipoglicemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b> Pouco frequentes: Raros:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono perturbação psicótica, depressão
<b>Doenças do sistema nervoso</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
<b>Afeções oculares</b> Pouco frequentes: Raros:	visão desfocada, fotofobia, acuidade visual diminuída diplopia, escotoma
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b> Raros:	deficiência auditiva
<b>Cardiopatias</b> Pouco frequentes: Raros:	síndrome de QT longo <sup>§</sup> , eletrocardiograma anormal <sup>§</sup> , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia <i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
<b>Vasculopatias</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, tromboflebite, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda

<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
<b>Doenças gastrointestinais</b> Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorectal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, afeção de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
<b>Afeções hepatobiliares</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b> Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
<b>Doenças renais e urinárias</b> Pouco frequentes: Raros:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada acidose tubular renal, nefrite intersticial
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b> Pouco frequentes: Raros:	perturbação menstrual dor mamária
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, dor no local de infusão, flebite no local de infusão, trombose no local de infusão, inflamação da mucosa edema da língua, edema facial
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> Pouco frequentes:	alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

\* Com base nas reações adversas observadas com a suspensão oral, com os comprimidos gastrorresistentes e com o concentrado para solução para perfusão.

§ Ver secção 4.4.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Afeções hepatobiliares

Durante a vigilância pós-comercialização foi notificada lesão hepática grave, com resultado fatal (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Não há experiência em sobredosagem com posaconazol concentrado para solução para perfusão.

Durante os ensaios clínicos, os doentes tratados com posaconazol suspensão oral em doses não superiores a 1.600 mg/dia não apresentaram reações adversas diferentes das referidas nos doentes tratados com as doses inferiores. Observou-se um caso de sobredosagem acidental num doente que tomou posaconazol suspensão oral 1.200 mg duas vezes por dia, durante 3 dias. Não foram observadas quaisquer reações adversas pelo investigador.

Posaconazol não é removido por hemodiálise. Não está disponível tratamento específico no caso de sobredosagem com posaconazol. Deve ser considerado o tratamento de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados dos triazóis, código ATC: J02A C04

#### Mecanismo de ação

Posaconazol inibe a enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demetilase (CYP51), que catalisa um passo essencial na biossíntese do ergosterol.

#### Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*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*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

#### Resistência

Foram identificados isolados clínicos com suscetibilidade reduzida a posaconazol. O mecanismo básico de resistência reside na aquisição de substituições na proteína alvo, CYP51.

#### Valores de Limiar Epidemiológico (ECOFF) para *Aspergillus* spp.

Os valores de ECOFF para o posaconazol, que distinguem a população selvagem dos isolados com resistência adquirida, foram determinados pela metodologia EUCAST.

Valores ECOFF EUCAST:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l

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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade clínica para espécies de *Aspergillus* spp. Os valores ECOFF não são equivalentes a *breakpoints* clínicos.

#### Limites de suscetibilidade (Breakpoints)

Limites de suscetibilidade CIM EUCAST para posaconazol [suscetível (S); resistente (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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade para outras espécies de *Candida*.

#### Associações com outros agentes antifúngicos

O uso de associações terapêuticas antifúngicas não deverá reduzir a eficácia tanto de posaconazol como das outras terapêuticas; contudo, não existem presentemente indícios clínicos de que a associação terapêutica possa proporcionar quaisquer benefícios adicionais.

#### Experiência clínica

##### Resumo do estudo de ligação de posaconazol concentrado para solução para perfusão

O estudo 5520 foi um estudo multicêntrico, não comparativo, realizado para avaliar as propriedades farmacocinéticas, a segurança e a tolerabilidade do concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

O estudo 5520 incluiu um total de 279 indivíduos, incluindo 268 a receber pelo menos uma dose de concentrado para solução para perfusão de posaconazol. O coorte 0 foi desenhado para avaliar a tolerabilidade de uma dose única de posaconazol concentrado para solução para perfusão quando administrado via linha central.

A população dos Coorte 1 e 2 incluiu doentes com LMA ou SMD que tinham recebido recentemente quimioterapia e desenvolveram ou era expectável que desenvolvessem neutropenia significativa. No Coorte 1 e 2 foram avaliados dois grupos com dosagens diferentes: 200 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 200 mg uma vez por dia subsequentemente (Coorte 1) e 300 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 300 mg uma vez por dia subsequentemente (Coorte 2).

A população em causa no Coorte 3 incluiu: 1) doentes com LMA ou SMD que tinham recebido recentemente quimioterapia e desenvolveram ou era expectável que desenvolvessem neutropenia significativa, ou 2) doentes que foram submetidos a TCEH e estavam a receber terapêutica imunossupressora para a prevenção ou tratamento da DEVH. Estes tipos de doentes foi anteriormente estudado num ensaio clínico principal controlado de posaconazol suspensão oral. Com base nos resultados de farmacocinética e segurança dos Coortes 1 e 2, todos os doentes do Coorte 3 receberam 300 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido de 300 mg uma vez por dia.

A população total tinha uma média de idade de 51 anos (intervalo = 18-82 anos), 95 % eram Caucásianos, a etnia maioritária era não Hispânico nem Latino (92%), e 55% eram homens. O estudo tratou 155 (65%) doentes com LMA ou SDM e 82 (35%) com TCEH, como doenças primárias na inclusão no estudo.

Foram recolhidas amostras seriadas de farmacocinética, no Dia 1 e no estado estacionário no Dia 14 para todos os indivíduos do Coorte 1 e 2, e no Dia 10 para o subgrupo de doentes do Coorte 3. A análise farmacocinética seriada demonstrou que 94% dos indivíduos tratados com a dose de 300 mg uma vez por dia atingiam o estado estacionário  $C_{med}$  entre 500-2.500 ng/ml [ $C_{med}$  foi a concentração

média de posaconazol no estado estacionário, calculado como AUC/intervalo de dose (24 horas)]. Esta exposição foi selecionada com base nas considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas com posaconazol suspensão oral. Os indivíduos que receberam 300 mg uma vez por dia atingiram uma  $C_{med}$  média no estado estacionário de 1500 ng/ml.

#### Resumo dos estudos de posaconazol suspensão oral

##### *Aspergilose invasiva*

Procedeu-se à avaliação de posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas no tratamento de aspergilose invasiva em doentes com doença refratária a anfotericina B (incluindo formulações lipossômicas) ou itraconazol, ou em doentes que apresentavam intolerância a estes medicamentos num ensaio não comparativo sobre terapêutica de último recurso. Os resultados clínicos foram comparados com os de um grupo de controlo externo resultante de uma revisão retrospectiva de registos clínicos. O grupo de controlo externo incluiu 86 doentes submetidos a terapêutica disponível (como acima), maioritariamente nas mesmas alturas e nos mesmos locais que os doentes tratados com posaconazol. A maioria dos casos de aspergilose foram considerados refratários à terapêutica prévia, tanto no grupo de posaconazol (88 %) como no grupo de controlo externo (79 %).

Conforme indicado na Tabela 3, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42 % dos doentes tratados com posaconazol, versus 26 % no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

**Tabela 3.** Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Êxito por Espécies</b>		
Todas confirmadas micologicamente <i>Aspergillus</i> spp. <sup>3</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 %)

##### *Fusarium* spp.

11 de 24 doentes, com fusariose comprovada ou provável, foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 124 dias e até um máximo de 212 dias. Entre os dezoito doentes que demonstraram ser intolerantes ou tiveram infeções refratárias à anfotericina B ou a itraconazol, sete foram classificados como respondedores.

##### *Cromblastomicose/Micetoma*

9 de 11 doentes foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 268 dias e até um máximo de 377 dias. Cinco destes doentes apresentavam cromblastomicose devido a *Fonsecaea pedrosoi* e 4 apresentavam micetoma, maioritariamente devido a espécies de *Madurella*.

##### *Coccidioidomicose*

11 de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

<sup>3</sup> Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

### Profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs) (Estudos 316 e 1899)

Dois estudos em profilaxia aleatorizados, controlados, foram conduzidos em doentes que apresentavam risco elevado para o desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas.

O Estudo 316 foi um ensaio em dupla ocultação, aleatorizado, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes ao dia) vs cápsulas de fluconazol (400 mg uma vez por dia) em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas alogénicas com doença de enxerto contra hospedeiro (doença de exerto contra hospedeiro: DEVH). A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 16 semanas após a aleatorização, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis durante o período de tratamento (desde a primeira dose à última dose do medicamento experimental + 7 dias). A maioria dos doentes (377/600, [63 %]) incluídos apresentava DEVH aguda de Grau 2 ou 3 ou crónica extensa (195/600, [32,5 %]) no início do estudo. A duração média da terapêutica foi de 80 dias para o posaconazol e 77 dias para o fluconazol.

O Estudo 1899 foi um estudo aleatorizado, com avaliação cega, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes por dia) vs. suspensão de fluconazol (400 mg uma vez por dia) ou solução oral de itraconazol (200 mg duas vezes por dia) em doentes com neutropenia que estavam a receber quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas. A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente, durante o período de tratamento. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 100 dias após a aleatorização. Os novos diagnósticos de leucemia mieloide aguda foram as situações subjacentes mais frequentes (435/602, [72 %]). A duração média da terapêutica foi de 29 dias para o posaconazol e 25 dias para o fluconazol/itraconazol.

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infeção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 4 e 5. Surgiram menos infeções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

**Tabela 4.** Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo <sup>a</sup>	Valor de P
<b>Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis</b>			
<b>Período em tratamento<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>Período de tempo fixo<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 = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados



**Tabela 5.** Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo <sup>a</sup>
<b>Proporção (%) de doentes com Aspergilose comprovada/provável</b>		
<b>Período em tratamento<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>Período de tempo fixo<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 = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização à última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

No Estudo 1899 foi observada uma diminuição significativa na mortalidade por todas as causas favorável ao posaconazol [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ]. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevivência até ao dia 100 após a aleatorização foi significativamente maior para os doentes a receber posaconazol; este benefício na sobrevivência foi demonstrado quando a análise considerou todas as causas de morte ( $P=0,0354$ ), bem como as mortes relacionadas com IFIs ( $P=0,0209$ ).

No Estudo 316, a mortalidade global foi semelhante (POS, 25 %; FLU, 28 %); no entanto, a proporção de mortes relacionadas com IFIs foi significativamente menor no grupo POS (4/301) comparado com o grupo FLU (12/299;  $P=0,0413$ ).

#### População pediátrica

Não existe experiência em doentes pediátricos com o posaconazol concentrado para solução para perfusão.

Dezasseis doentes com 8-17 anos de idade foram tratados com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia num estudo para infeções fúngicas invasivas. O perfil de segurança aparenta ser semelhante ao dos doentes com idades  $\geq 18$  anos, com base nos dados disponíveis de 16 destes doentes pediátricos.

Adicionalmente, doze doentes com 13-17 anos de idade receberam posaconazol suspensão oral 600 mg/dia para profilaxia de infeções fúngicas invasivas (Estudos 316 e 1899). O perfil de segurança nestes doentes com idade  $< 18$  anos aparenta ser semelhante ao perfil de segurança observado em adultos. Com base em dados de farmacocinética em 10 destes doentes pediátricos, o perfil farmacocinético aparenta ser semelhante ao de doentes com idades  $\geq 18$  anos.

A segurança e a eficácia nos doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

#### Avaliação eletrocardiográfica

Obtiveram-se múltiplos ECGs sincronizados ao longo de um período de 12 horas, antes e durante a administração de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes por dia, concomitantemente com refeições de alto teor lipídico), em 173 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 85 anos. Não se observaram alterações clinicamente relevantes no intervalo QTc médio (Fridericia), relativamente aos valores basais.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Relações de farmacocinética / farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado clínico final. O rácio crítico para os doentes com infeções por *Aspergillus* foi ~200. É particularmente importante tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 relativas aos regimes posológicos recomendados).

### Distribuição

Após administração de 300 mg de posaconazol concentrado para solução para perfusão durante 90 minutos, o pico médio de concentração plasmática no final da perfusão foi 3280 ng/ml (74% CV). Posaconazol demonstra farmacocinética de dose proporcional após dose única ou múltipla dentro do intervalo terapêutico (200-300 mg). Posaconazol tem um volume de distribuição de 261 l, o que indica distribuição extravascular.

Posaconazol apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98 %), predominantemente à albumina sérica.

### Biotransformação

Posaconazol não possui quaisquer metabolitos circulantes *major*. Dos metabolitos circulantes, a maioria é conjugada do glucuronido de posaconazol, observando-se apenas pequenas quantidades de metabolitos oxidativos (mediados pelo CYP450). Os metabolitos excretados na urina e nas fezes perfazem aproximadamente 17 % da dose de posaconazol suspensão oral radiomarcada administrada.

### Eliminação

Após administração de 300 mg posaconazol concentrado para solução para perfusão, o posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma semivida média ( $t_{1/2}$ ) de 27 horas e uma depuração média aparente de 7,3 l/hora. Após a administração de  $^{14}\text{C}$ -posaconazol em suspensão oral, a radioatividade foi predominantemente recuperada nas fezes (77 % da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação *minor*, sendo 14 % da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2 % da dose radiomarcada corresponde ao composto original). As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas ao Dia 6 com a dose de 300 mg (uma vez por dia após dose de carga duas vezes por dia no Dia 1).

As concentrações plasmáticas de posaconazol, após administração de dose única de posaconazol concentrado para solução para perfusão, aumentaram de forma superior ao proporcional à dose ao longo do intervalo de 50-200 mg; em comparação, aumentos dependentes da dose foram observados em intervalos de 200-300 mg.

### Farmacocinética em populações especiais

#### *Crianças (< 18 anos)*

Não existe experiência pediátrica com posaconazol concentrado para solução para perfusão (ver secções 4.2 e 5.3).

#### *Sexo*

A farmacocinética do concentrado para solução para perfusão de posaconazol é semelhante no homem e na mulher.

#### *Idosos*

A farmacocinética do concentrado para solução para perfusão de posaconazol é comparável nos indivíduos jovens e idosos. Não se observaram diferenças na segurança entre doentes geriátricos e doentes mais jovens, logo não é recomendado qualquer ajuste posológico nos doentes geriátricos.

#### *Raça*

Não existe dados suficientes entre as diferentes raças com o concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

Registou-se uma ligeira redução (16 %) na AUC e na  $C_{max}$  de posaconazol suspensão oral nos indivíduos de raça negra, quando comparados com os indivíduos caucasianos. O perfil de segurança de posaconazol nos doentes de raça negra foi, contudo, semelhante ao perfil de segurança nos doentes caucasianos.

#### *Peso*

O modelo farmacocinético com uma formulação oral sólida sugere que os doentes com peso superior a 120 kg podem ter uma menor exposição ao posaconazol. Sugere-se pois, que se faça uma monitorização apertada para o aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg. Doentes com peso corporal baixo (<60 kg) têm maior probabilidade de ter concentrações plasmáticas de posaconazol mais elevadas e devem ser monitorizados cuidadosamente para acontecimentos adversos.

#### *Compromisso renal*

Após a administração de uma dose única de posaconazol suspensão oral, não se observou qualquer efeito do compromisso renal ligeiro e moderado ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sobre a farmacocinética de posaconazol; conseqüentemente, não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Nos indivíduos com compromisso renal grave ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a AUC de posaconazol apresentou valores de grande variabilidade [ $> 96$  % CV (coeficiente de variância)] quando comparada com outros grupos com alterações renais [ $< 40$  % CV]. Contudo, uma vez que posaconazol não sofre uma eliminação renal significativa, não se antecipa qualquer efeito do compromisso renal grave sobre a farmacocinética de posaconazol, nem se recomenda qualquer ajuste posológico. Posaconazol não é removido por hemodiálise. Devido à variabilidade da exposição, doentes com compromisso renal grave devem ser cuidadosamente monitorizados para o aparecimento de infeções fúngicas (ver secção 4.2).

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol concentrado para solução para perfusão. No entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com o concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

#### *Compromisso Hepático*

Após uma dose única oral de 400 mg de posaconazol suspensão oral em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) (seis por grupo), a AUC média foi 1,3 a 1,6 vezes superior à obtida em indivíduos do grupo de controlo emparelhados com função hepática normal. As concentrações das frações livres não foram determinadas e não se pode excluir que há um maior aumento na exposição da fração livre de posaconazol do que o aumento de 60 % observado na AUC total. A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foi prolongada aproximadamente de 27 horas para ~43 horas nos respetivos grupos. Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave, mas é aconselhada precaução devido ao potencial para o aumento da exposição plasmática.

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol concentrado para solução para perfusão. No entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com o concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Tal como o observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, registaram-se efeitos relacionados com a inibição da síntese da hormona esteroide nos estudos sobre toxicidade de dose repetida realizados com posaconazol. Foram observados efeitos de supressão suprarrenal nos estudos sobre toxicidade no rato e no cão, com exposições iguais ou superiores às obtidas com as doses terapêuticas nos seres humanos.

Registou-se fosfolipidose neuronal nos cães tratados durante um período  $\geq 3$  meses, com exposições sistêmicas menores que as obtidas com as doses terapêuticas humanas. Esta situação não foi

observada nos macacos tratados durante um período de um ano. Nos estudos sobre neurotoxicidade, com a duração de doze meses, realizados no cão e no macaco, não se observaram quaisquer efeitos funcionais sobre os sistemas nervosos central ou periférico, com exposições sistêmicas superiores às obtidas terapêuticamente.

Observou-se fosfolipidose pulmonar, responsável por dilatação e obstrução dos alvéolos, no estudo de 2 anos realizado no rato. Estas observações não são necessariamente indicativas de um potencial para alterações funcionais no homem.

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado no macaco, com concentrações plasmáticas máximas 8,9 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas no homem com administração de 300 mg por perfusão intravenosa. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado no rato, com uma exposição sistémica 2,2 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observaram-se aumentos das pressões sistólica e arterial (até 29 mmHg) no rato e macaco cujas exposições sistêmicas foram 2,2 vezes e 8,9 vezes superiores, respetivamente às obtidas com as doses terapêuticas no homem.

Um incidente de trombose/embolia pulmonar não relacionado com a dose foi observado no estudo de dose repetida de 1 mês no macaco. O significado clínico deste achado é desconhecido.

Realizaram-se estudos sobre reprodução e sobre desenvolvimento peri e pós-natal, no rato. Com exposições menores que as obtidas com as doses terapêuticas no homem, posaconazol provocou alterações esqueléticas e malformações, distocia, prolongamento do período de gestação, redução do tamanho médio da ninhada e da viabilidade pós-natal. No coelho, posaconazol revelou ser embriotóxico com exposições superiores às obtidas com doses terapêuticas. Tal como observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, estes efeitos sobre a reprodução foram considerados como sendo devidos a um efeito sobre a esteroidogénese relacionado com o tratamento.

Posaconazol não revelou genotoxicidade nos estudos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de carcinogenicidade não revelaram riscos especiais para o ser humano.

Num estudo não clínico realizado em cães muito jovens (com idades entre 2-8 semanas) utilizando posaconazol administrado por via intravenosa, observou-se um aumento na incidência de alargamento do ventrículo cerebral em animais tratados quando comparado com o grupo de animais controlo. Nos 5 meses após terminar o tratamento, não se observou diferenças na incidência de alargamento do ventrículo cerebral entre o grupo de animais controlo e o grupo de tratamento. Não ocorreram alterações neurológicas, comportamentais ou de desenvolvimento nos cães com este achado, e não foi observado um achado cerebral semelhante com a administração oral de posaconazol a cães jovens (4 dias a 9 meses de idade). Não é conhecido o significado clínico deste achado, pelo que a utilização de posaconazol concentrado para solução para perfusão em doentes com idade inferior a 18 anos não é recomendada (ver secção 4.2).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sulfobutil éter betaciclodextrina sódica (SBECD)

Edetato dissódico

Ácido hidroclorídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Noxafil não pode ser diluído com:

Solução de Lactato de Ringer
Dextrose a 5% com solução de Lactato de Ringer
Bicarbonato de sódio a 4,2%

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

Do ponto de vista microbiológico, após mistura, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso contrário, a solução pode ser armazenada durante um período não superior a 24 horas, no frigorífico a uma temperatura entre 2°C e 8°C. Este medicamento é apenas para utilização única.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico entre 2°C a 8°C.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e com um selo de alumínio, contendo 16,7 ml de solução.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de administração de Noxafil concentrado para solução para perfusão

- Colocar o frasco para injetáveis de Noxafil fora do frigorífico para atingir a temperatura ambiente.
- Transferir de modo assético 16,7 ml de posaconazol para um saco (ou frasco) de utilização intravenosa contendo um solvente para diluição compatível (consultar a lista de solventes em baixo), com um volume entre 150 a 283 ml, dependendo da concentração final que se pretende atingir (não inferior a 1 mg/ml e não superior a 2 mg/ml).
- Administrar via linha venosa central, incluindo cateter venoso central ou cateter central inserido periféricamente (PICC) por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus.
- Se não estiver disponível um cateter venoso central, pode ser administrada uma perfusão única através de cateter venoso periférico com um volume de forma a atingir uma diluição de aproximadamente 2 mg/ml. Quando administrado através de cateter venoso periférico a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos.  
**Nota: Em ensaios clínicos, perfusões periféricas múltiplas administradas através da mesma veia resultaram em reações no local de perfusão (ver secção 4.8).**
- Noxafil é para utilização única.

Os medicamentos abaixo indicados podem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa (ou cânula) que Noxafil concentrado para solução para perfusão:

Sulfato de amicacina
----------------------

Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Cloridrato de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Cloridrato de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Noradrenalina
Cloreto de potássio
Cloridrato de vancomicina

Quaisquer produtos não mencionados na lista acima, não devem ser administrados concomitantemente com Noxafil, através da mesma via intravenosa (ou cânula).

Noxafil concentrado para solução para perfusão deve ser examinado visualmente de forma a detetar a existência de partículas antes da administração. A solução de Noxafil é incolor a amarelo claro. Alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Noxafil não pode ser diluído com:

Solução de Lactato de Ringer
Dextrose a 5% com solução de Lactato de Ringer
Bicarbonato de sódio a 4,2%

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na lista em baixo:

Dextrose 5% em água  
 Cloreto de sódio 0,9%  
 Cloreto de sódio 0,45%  
 Dextrose 5% e Cloreto de sódio 0,45%  
 Dextrose 5% e Cloreto de sódio 0,9%  
 Dextrose 5% e KCl 20 mEq

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Países Baixos

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/320/004

1 frasco para injetáveis

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Cenexi HSC, 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, França

SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica

O Folheto Informativo impresso deste medicamento tem que indicar o nome e morada do fabricante responsável pela libertação de lote para o lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral  
posaconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também glucose líquida, benzoato de sódio (E211), álcool benzílico, propilenoglicol (E1520).  
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Um frasco de 105 ml de suspensão oral.  
Colher de medição

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Agitar bem antes de usar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Noxafil suspensão oral e comprimidos **NÃO** são intercambiáveis.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Qualquer produto remanescente quatro semanas após a abertura do frasco deve ser eliminado. Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/320/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Noxafil

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral  
posaconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também glucose líquida, benzoato de sódio (E211), álcool benzílico, propilenoglicol (E1520). Consultar o folheto informativo para informação adicional.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

105 ml  
suspensão oral

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Agitar bem antes de usar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP  
Qualquer produto remanescente quatro semanas após a abertura do frasco deve ser eliminado. Data de abertura: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/320/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes  
posaconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido gastrorresistente contém 100 mg de posaconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

24 comprimidos gastrorresistentes  
96 comprimidos gastrorresistentes

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Noxafil suspensão oral e comprimidos **NÃO** são intercambiáveis.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

noxafil comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERs**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes  
posaconazol

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão  
posaconazol

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de posaconazol.  
Cada ml contém 18 mg de posaconazol.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sulfobutil éter betaciclodextrina sódica (SBECD), edetato dissódico, ácido hidroclorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste de pH), água para preparações injetáveis  
Nível de sódio elevado. Ver o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição.  
Frasco para injetáveis de utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/05/320/004      1 frasco para injetáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Noxafil 300 mg concentrado estéril  
posaconazol  
Via intravenosa após diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar folheto informativo.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Noxafil 40 mg/ml suspensão oral posaconazol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Noxafil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Noxafil
3. Como tomar Noxafil
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Noxafil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Noxafil e para que é utilizado**

Noxafil contém um medicamento chamado posaconazol. Pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. Noxafil é utilizado para prevenir e tratar diferentes infeções causadas por fungos.

O medicamento atua por eliminação ou interrupção do desenvolvimento de alguns tipos de fungos que podem causar infeções.

Noxafil pode ser utilizado em adultos no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas quando outros medicamentos antifúngicos não resultaram ou quando teve que interromper o tratamento com estes medicamentos:

- infeções causadas por fungos da família do *Aspergillus*, que não melhoraram durante o tratamento com os medicamentos antifúngicos anfotericina B ou itraconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos da família do *Fusarium*, que não melhoraram durante o tratamento com anfotericina B, ou quando o tratamento com anfotericina B teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos que provocam as doenças conhecidas como “cromblastomicose” e “micetoma”, que não melhoraram durante o tratamento com itraconazol, ou quando o tratamento com itraconazol teve que ser interrompido;
- infeções causadas por um fungo denominado *Coccidioides*, que não melhoraram durante o tratamento com um ou mais dos medicamentos anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido;
- Infeções na área da boca ou garganta (conhecidas como “sapinhos”) causadas por fungos denominados *Candida*, que não foram tratadas previamente.

Noxafil pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

- doentes cujo sistema imunitário possa estar enfraquecido devido a quimioterapia para “leucemia mieloide aguda” (LMA) ou “síndromes mielodisplásticas” (SMD)

- doentes a tomar “doses elevadas de terapêutica imunossupressora” após “transplante de células estaminais hematopoiéticas” (TCEH).

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Noxafil**

### **Não tome Noxafil**

- se tem alergia ao posaconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida, halofantrina, quinidina, algum medicamento contendo “alcalóides ergotamínicos” tais como a ergotamina ou dihidroergotamina, ou “estatinas” tais como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina.

Não tome Noxafil se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

Consulte em baixo a secção "Outros medicamentos e Noxafil" para mais informação, incluindo informação sobre outros medicamentos que podem interagir com Noxafil.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se:

- alguma vez sofreu uma reação alérgica a outro medicamento antifúngico como cetoconazol, fluconazol, itraconazol ou voriconazol.
- sofre ou sofreu de quaisquer problemas hepáticos (no fígado). Pode necessitar que sejam efetuados testes ao sangue enquanto estiver a tomar Noxafil.
- desenvolver diarreia grave ou vômitos, uma vez que estas situações podem limitar a eficácia deste medicamento.
- tem um registo alterado de ritmo cardíaco (ECG) que demonstre um problema denominado intervalo QTc longo.
- tem uma fraqueza do músculo cardíaco ou insuficiência cardíaca.
- tem um batimento cardíaco muito lento.
- sofre de qualquer perturbação do ritmo cardíaco.
- sofre de qualquer problema com os níveis de potássio, magnésio ou cálcio no seu sangue.
- está a tomar vincristina, vinblastina ou outro “alcaloide da vinca” (medicamentos utilizados para tratar o cancro).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Noxafil.

Caso desenvolva diarreia grave ou vômitos (enjoo) enquanto toma Noxafil, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, pois isso pode impedir que o medicamento atue corretamente. Consulte a secção 4 para mais informação.

### **Crianças**

Noxafil não deve ser utilizado em crianças (17 anos de idade ou mais novos).

### **Outros medicamentos e Noxafil**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Não tome Noxafil se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estômago)
- pimizida (utilizada para tratar sintomas do síndrome de Tourette e doenças mentais)
- halofantrina (utilizada para tratar malária)



- quinidina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anómalos). Noxafil pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar alterações muito graves do seu ritmo cardíaco.
- quaisquer medicamentos que contenham “alcaloides ergotamínicos” como a ergotamina ou dihidroergotamina, utilizadas no tratamento da enxaqueca. Noxafil pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar uma redução grave do fluxo sanguíneo para os seus dedos das mãos ou dos pés, causando danos.
- “estatinas”, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina, utilizadas no tratamento de colesterol elevado.

Não tome Noxafil se alguma das situações referidas acima se aplica a si. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

### Outros medicamentos

Verifique a lista acima fornecida de medicamentos que não podem ser tomados enquanto estiver a tomar Noxafil. Para além dos medicamentos mencionados em cima, existem outros em que o risco de alterações do ritmo cardíaco pode ser maior quando são administrados com Noxafil. Por favor, certifique-se que informa o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar (de prescrição médica obrigatória ou não).

Alguns medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Noxafil através do aumento da quantidade de Noxafil no sangue.

Os seguintes medicamentos podem diminuir a eficácia de Noxafil pela diminuição da quantidade de Noxafil no sangue:

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- alguns medicamentos utilizados para tratar ou prevenir convulsões, incluindo fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona.
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.
- medicamentos utilizados para diminuir a acidez do estômago, tais como cimetidina e ranitidina ou omeprazol e medicamentos semelhantes denominados inibidores da bomba de protões.

Noxafil pode possivelmente aumentar o risco de efeitos indesejáveis de alguns outros medicamentos através do aumento da quantidade destes medicamentos no sangue. Estes medicamentos incluem:

- vincristina, vinblastina e outros “alcaloides da vinca” (utilizados no tratamento do cancro)
- ciclosporina (utilizada durante ou após transplante)
- tacrolimus e sirolimus (utilizados durante ou após transplante)
- rifabutina (utilizada para tratar determinadas infeções)
- medicamentos utilizados para tratar o VIH, denominados inibidores da protease (incluindo lopinavir e atazanavir que são administrados com ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam e outras “benzodiazepinas” (utilizados como sedativos ou relaxante musculares)
- diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina e outros medicamentos denominados bloqueadores dos canais de cálcio (utilizados para tratar a hipertensão arterial)
- digoxina (utilizada para tratar a insuficiência cardíaca)
- glipizida ou outras “sulfonilureias” (utilizadas para tratar os níveis elevados de açúcar no sangue).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

### **Noxafil com alimentos e bebidas**

Para melhorar a absorção de posaconazol, sempre que possível deve ser tomado durante ou imediatamente após ingerir alimentos ou uma bebida nutricional (ver secção 3 “Como tomar Noxafil”). Não existe informação sobre o efeito do álcool no posaconazol.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico antes de começar a tomar Noxafil. Não tome Noxafil durante a gravidez, exceto se indicado pelo seu médico assistente. Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Noxafil. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide durante o tratamento com Noxafil.

Não amamente enquanto tomar Noxafil, uma vez que pequenas quantidades de medicamento poderão passar para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Pode sentir tonturas, sonolência ou ter visão turva durante o tratamento com Noxafil, o que pode interferir com a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso aconteça, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas e contate o seu médico.

### **Noxafil contém glucose**

Noxafil contém aproximadamente 1,75 g de glucose por 5 ml de suspensão. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Noxafil contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml de suspensão ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **Noxafil contém benzoato de sódio**

Este medicamento contém 10 mg de benzoato de sódio (E211) por 5 ml de suspensão.

### **Noxafil contém álcool benzílico**

Este medicamento contém até 1,25 mg de álcool benzílico por 5 ml de suspensão. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

### **Noxafil contém propilenoglicol**

Este medicamento contém até 24,75 mg de propilenoglicol (E1520) por 5 ml de suspensão.

## **3. Como tomar Noxafil**

Não troque entre a toma dos comprimidos de Noxafil e a da suspensão oral de Noxafil sem falar com o seu médico ou farmacêutico, pois isso pode resultar em falta de eficácia ou num risco aumentado de reações adversas.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico vigiará a sua resposta e o seu estado clínico, por forma a determinar durante quanto tempo necessitará de tomar Noxafil e se será necessária qualquer alteração na sua dose diária.

A tabela em baixo mostra a dose recomendada e duração do tratamento que dependem do tipo de infeção que tem e pode ser adaptada individualmente para si pelo seu médico. Não adapte a sua dose nem altere o regime de tratamento sem falar com o seu médico.

Sempre que possível deve tomar posaconazol durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos ou de uma bebida nutricional.

<b>Indicação</b>	<b>Dose e duração do tratamento recomendadas</b>
Tratamento de Infecções Fúngicas refratárias ( <i>Aspergilose invasiva, Fusarios, Cromoblastomicose/Miocetoma, Coccidiomicose</i> )	A dose recomendada é 200 mg (uma colher de 5 ml) tomada quatro vezes por dia. Em alternativa, se recomendado pelo médico, pode tomar 400 mg (duas colheres de 5 ml) duas vezes por dia, de forma a que consiga tomar as duas doses durante ou após ingerir alimentos ou uma bebida nutricional.
Primeiro tratamento de Candidíase	No primeiro dia de tratamento tome 200 mg (uma colher cheia de 5 ml) uma vez. Após o primeiro dia, tome 100 mg (2,5 ml) uma vez por dia.
Prevenção de Infecções Fúngicas graves	Tome 200 mg (uma colher cheia de 5 ml) três vezes por dia.

#### **Se tomar mais Noxafil do que deveria**

Caso considere ter tomado uma quantidade excessiva de Noxafil, contacte imediatamente o seu médico ou profissional de saúde.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Noxafil**

Caso tenha omitido uma dose, tome-a logo que se lembrar e prossiga o tratamento como recomendado. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, tome essa dose na altura devida. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha alguma dúvida sobre a utilização deste medicamento, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis graves**

**Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:**

- náusea ou vômito (sentir-se ou estar enjoado), diarreia
- sinais de problemas do fígado, que incluem coloração amarela da pele ou da parte branca dos olhos, urina anormalmente escura ou fezes claras, mal estar sem motivo aparente, problemas de estômago, perda de apetite ou cansaço ou fraqueza anormais, aumento das enzimas hepáticas revelado nas análises ao sangue
- reação alérgica

##### **Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

##### Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formigueiro, comichão, picada ou ardor
- dor de cabeça
- níveis de potássio baixos – revelados nas análises ao sangue
- níveis de magnésio baixos – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)

- redução dos “neutrófilos” um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infecções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção cutânea
- comichão
- obstipação
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina nas análises ao sangue
- nível de plaquetas baixo (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível de “leucócitos” baixo, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infecções
- nível de “eosinófilos” elevado, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco
- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa
- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigénio ao baço (enfarte esplénico) – pode causar dor aguda no estômago
- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue
- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopecia)
- úlceras na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral
- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade de dormir (insónia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido
- dificuldade em respirar

- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômitos, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- pneumonia – sinais incluem falta de ar e produção de expetoração sem cor
- pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos pulmonares (hipertensão pulmonar) o que pode causar danos graves nos seus pulmões e coração
- problemas sanguíneos como por exemplo alterações da coagulação do sangue ou hemorragia prolongada
- reações alérgicas graves, incluindo erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele
- problemas mentais tais como ouvir vozes ou ver coisas que não existem
- desmaio
- problemas no pensamento ou na fala, tremor anormal, especialmente nas mãos, que não consegue controlar
- acidente vascular cerebral – sinais incluem dor, fraqueza, dormência ou formigueiro nos braços ou nas pernas
- um ponto sem visibilidade ou negro no campo visual
- insuficiência do coração ou ataque de coração que pode levar a paragem cardíaca e morte, perturbações do ritmo cardíaco, com morte súbita
- coágulos de sangue nas pernas (trombose venosa profunda) – sinais incluem dor intensa ou inchaço nas pernas
- coágulos de sangue nos pulmões (embolismo pulmonar) – sinais incluem falta de ar ou dor ao respirar
- hemorragia no estômago ou no intestino – sinais incluem vomitar sangue ou sangue nas fezes
- bloqueio do intestino (obstrução intestinal), especialmente do “íleo”. Este bloqueio irá impedir a passagem do conteúdo do intestino ao intestino grosso, que resulta normalmente em distensão abdominal, vômitos, prisão de ventre grave, perda de apetite e cólicas
- “síndrome urémica hemolítica” uma situação caracterizada pela destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) que pode acontecer com ou sem insuficiência renal
- “pancitopenia”, uma diminuição de todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) revelada nas análises ao sangue
- grandes manchas roxas na pele (purpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face ou língua
- depressão
- visão dupla
- dor no peito
- mau funcionamento das glândulas suprarrenais – pode provocar fraqueza, fadiga, perda de apetite, descoloração da pele
- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)
- alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a toma de Noxafil.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos adversos mencionados em cima.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Noxafil**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não congelar.
- Se restou suspensão num frasco mais de quatro semanas após este ter sido aberto pela primeira vez, não deverá tomá-la. Por favor, devolva o frasco contendo qualquer suspensão remanescente ao seu farmacêutico.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Noxafil**

- A substância ativa de Noxafil é o posaconazol. Cada mililitro de suspensão oral contém 40 miligramas de posaconazol.
- Os outros componentes da suspensão são polissorbato 80, simeticone, benzoato de sódio (E211), citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, glicerol, goma xantana, glucose líquida, dióxido de titânio (E171), essência artificial de cereja contendo álcool benzílico e propilenoglicol (E1520), e água purificada.

### **Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem**

Noxafil é uma suspensão oral de cor branca, com sabor a cereja, embalada em frascos de vidro âmbar com 105 ml. Cada frasco é fornecido com uma colher doseadora, para medição das doses de 2,5 ml e 5 ml da suspensão oral.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

#### Fabricante

Cenexi HSC  
2, rue Louis Pasteur  
F-14200 Hérouville St Clair  
França

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**  
Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
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 BVBA/SPRL  
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  
msd-medizin@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes posaconazol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Noxafil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Noxafil
3. Como tomar Noxafil
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Noxafil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Noxafil e para que é utilizado**

Noxafil contém um medicamento chamado posaconazol. Pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. Noxafil é utilizado para prevenir e tratar diferentes infeções causadas por fungos.

O medicamento atua por eliminação ou interrupção do desenvolvimento de alguns tipos de fungos que podem causar infeções.

Noxafil pode ser utilizado em adultos no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas quando outros medicamentos antifúngicos não resultaram ou quando teve que interromper o tratamento com estes medicamentos:

- infeções causadas por fungos da família do *Aspergillus*, que não melhoraram durante o tratamento com os medicamentos antifúngicos anfotericina B ou itraconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos da família do *Fusarium*, que não melhoraram durante o tratamento com anfotericina B, ou quando o tratamento com anfotericina B teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos que provocam as doenças conhecidas como “cromblastomicose” e “micetoma”, que não melhoraram durante o tratamento com itraconazol, ou quando o tratamento com itraconazol teve que ser interrompido;
- infeções causadas por um fungo denominado *Coccidioides* que não melhoraram durante o tratamento com um ou mais dos medicamentos anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido.

Noxafil pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

- doentes cujo sistema imunitário possa estar enfraquecido devido a quimioterapia para “leucemia mieloide aguda” (LMA) ou “síndromes mielodisplásticas” (SMD)
- doentes a tomar “doses elevadas de terapêutica imunossupressora” após “transplante de células estaminais hematopoiéticas” (TCEH).

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Noxafil

### Não tome Noxafil

- se tem alergia ao posaconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida, halofantrina, quinidina, algum medicamento contendo “alcalóides ergotamínicos” tais como a ergotamina ou dihidroergotamina, ou “estatinas” tais como a sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina.

Não tome Noxafil se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

Consulte em baixo a secção "Outros medicamentos e Noxafil" para mais informação, incluindo informação sobre outros medicamentos que podem interagir com Noxafil.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se:

- alguma vez sofreu uma reação alérgica a outro medicamento antifúngico, como cetoconazol, fluconazol, itraconazol ou voriconazol.
- sofre ou sofreu de quaisquer problemas hepáticos (no fígado). Pode necessitar que sejam efetuados testes ao sangue enquanto estiver a tomar Noxafil.
- desenvolver diarreia grave ou vômitos, uma vez que estas situações podem limitar a eficácia deste medicamento.
- tem um registo alterado de ritmo cardíaco (ECG), que demonstre um problema denominado intervalo QTc longo.
- tem uma fraqueza do músculo cardíaco ou insuficiência cardíaca.
- tem um batimento cardíaco muito lento.
- sofre de qualquer perturbação do ritmo cardíaco.
- sofre de qualquer problema com os níveis de potássio, magnésio ou cálcio no seu sangue.
- está a tomar vincristina, vinblastina ou outro “alcaloide da vinca” (medicamentos utilizados para tratar o cancro).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil.

Caso desenvolva diarreia grave ou vômitos (enjoo) enquanto toma Noxafil, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, pois isso pode impedir que o medicamento atue corretamente. Consulte a secção 4 para mais informação.

### Crianças

Noxafil não deve ser utilizado em crianças (17 anos de idade ou mais novos).

### Outros medicamentos e Noxafil

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### Não tome Noxafil se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estômago)
- pimizida (utilizada para tratar sintomas do síndrome de Tourette e doenças mentais)
- halofantrina (utilizada para tratar malária)
- quinidina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anómalos).

Noxafil pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar alterações muito graves do seu ritmo cardíaco.

- quaisquer medicamentos que contenham “alcaloides ergotamínicos” como a ergotamina ou dihidroergotamina, utilizadas no tratamento da enxaqueca. Noxafil pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar uma redução grave do fluxo sanguíneo para os seus dedos das mãos ou dos pés, causando danos.
- “estatinas”, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina, utilizadas no tratamento de colesterol elevado.

Não tome Noxafil se alguma das situações referidas acima se aplica a si. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### Outros medicamentos

Verifique a lista, acima fornecida, de medicamentos que não podem ser tomados enquanto estiver a tomar Noxafil. Para além dos medicamentos mencionados em cima, existem outros em que o risco de alterações do ritmo cardíaco pode ser maior quando são administrados com Noxafil. Por favor, certifique-se que informa o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar (de prescrição médica obrigatória ou não).

Alguns medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Noxafil através do aumento da quantidade de Noxafil no sangue.

- Os seguintes medicamentos podem diminuir a eficácia de Noxafil, pela diminuição da quantidade de Noxafil no sangue: rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- alguns medicamentos utilizados para tratar ou prevenir convulsões, incluindo fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona.
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.

Noxafil pode possivelmente aumentar o risco de efeitos indesejáveis de alguns outros medicamentos através do aumento da quantidade destes medicamentos no sangue. Estes medicamentos incluem:

- vincristina, vinblastina e outros alcaloides da vinca (utilizados no tratamento do cancro)
- ciclosporina (utilizada durante ou após transplante)
- tacrolimus e sirolimus (utilizados durante ou após transplante)
- rifabutina (utilizada para tratar determinadas infeções)
- medicamentos utilizados para tratar o VIH, denominados inibidores da protease (incluindo lopinavir e atazanavir que são administrados com ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam e outras “benzodiazepinas” (utilizados como sedativos ou relaxante musculares)
- diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina e outros medicamentos denominados bloqueadores dos canais de cálcio (utilizados para tratar a hipertensão arterial)
- digoxina (utilizada para tratar a insuficiência cardíaca)
- glipizida ou outras sulfonilureias (utilizadas para tratar os níveis elevados de açúcar no sangue).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico antes de começar a tomar Noxafil. Não tome Noxafil durante a gravidez, exceto se indicado pelo seu médico assistente.

Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Noxafil. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide durante o tratamento com Noxafil.

Não amamente enquanto tomar Noxafil, uma vez que pequenas quantidades de medicamento poderão passar para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Pode sentir tonturas, sonolência ou ter visão turva durante o tratamento com Noxafil, o que pode interferir com a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso aconteça, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas e contacte o seu médico.

### **Noxafil contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Noxafil**

Não troque entre a toma dos comprimidos de Noxafil e a da suspensão oral de Noxafil sem falar com o seu médico ou farmacêutico, pois isso pode resultar em falta de eficácia ou num risco aumentado de reações adversas.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Quanto tomar**

A dose recomendada é 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, e depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, nos restantes dias.

A duração do tratamento depende do tipo de infeção que tem e pode ser adaptada individualmente para si pelo seu médico. Não adapte a sua dose nem altere o regime de tratamento sem falar com o seu médico.

### **Tomar este medicamento**

- Engula o comprimido inteiro com um pouco de água.
- Não esmague, mastigue, parta nem dissolva o comprimido.
- Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **Se tomar mais Noxafil do que deveria**

Caso considere ter tomado uma quantidade excessiva de Noxafil, contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Noxafil**

- Caso tenha omitido uma dose, tome-a logo que se lembrar.
- No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, omita a dose esquecida e mantenha o horário normal do tratamento.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha alguma dúvida sobre a utilização deste medicamento, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

**Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:**

- náusea ou vômito (sentir-se ou estar enjoado), diarreia
- sinais de problemas do fígado, que incluem coloração amarela da pele ou da parte branca dos olhos, urina anormalmente escura ou fezes claras, mal estar sem motivo aparente, problemas de estômago, perda de apetite ou cansaço ou fraqueza anormais, aumento das enzimas hepáticas revelado nas análises ao sangue
- reação alérgica

**Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formigamento, comichão, picada ou ardor
- dor de cabeça
- níveis de potássio baixos – revelados nas análises ao sangue
- níveis de magnésio baixos – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)
- redução dos “neutrófilos” um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infeções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção cutânea
- comichão
- obstipação
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina nas análises ao sangue
- nível de plaquetas baixo (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível de “leucócitos” baixo, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infeções
- nível de “eosinófilos” elevado, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco
- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa
- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigénio ao baço (enfarte esplénico) – pode causar dor aguda no estômago
- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue

- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopecia)
- úlceras na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral
- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade de dormir (insónia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido
- dificuldade em respirar
- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômitos, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- pneumonia – sinais incluem falta de ar e produção de expetoração sem cor
- pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos pulmonares (hipertensão pulmonar) o que pode causar danos graves nos seus pulmões e coração
- problemas sanguíneos, como por exemplo alterações da coagulação do sangue, ou hemorragia prolongada
- reações alérgicas graves, incluindo erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele
- problemas mentais ,tais como ouvir vozes ou ver coisas que não existem
- desmaio
- problemas no pensamento ou na fala, tremor anormal, especialmente nas mãos, que não consegue controlar
- acidente vascular cerebral – sinais incluem dor, fraqueza, dormência ou formigueiro nos braços ou nas pernas
- um ponto sem visibilidade ou negro no campo visual
- insuficiência do coração ou ataque de coração que pode levar a paragem cardíaca e morte, perturbações do ritmo cardíaco, com morte súbita
- coágulos de sangue nas pernas (trombose venosa profunda) – sinais incluem dor intensa ou inchaço nas pernas
- coágulos de sangue nos pulmões (embolismo pulmonar) – sinais incluem falta de ar ou dor ao respirar
- hemorragia no estômago ou no intestino – sinais incluem vomitar sangue ou sangue nas fezes

- bloqueio do intestino (obstrução intestinal) especialmente do “íleo”. Este bloqueio irá impedir a passagem do conteúdo do intestino ao intestino grosso, que resulta normalmente em distensão abdominal, vômitos, prisão de ventre grave, perda de apetite e cólicas
- “síndrome urémica hemolítica” uma situação caracterizada pela destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) que pode acontecer com ou sem insuficiência renal
- “pancitopenia”, uma diminuição de todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) revelada nas análises ao sangue
- grandes manchas roxas na pele (purpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face ou língua
- depressão
- visão dupla
- dor no peito
- mau funcionamento das glândulas suprarrenais – pode provocar fraqueza, fadiga, perda de apetite, descoloração da pele
- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)
- alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a toma de Noxafil.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos adversos mencionados em cima.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Noxafil**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Noxafil**

A substância ativa de Noxafil é o posaconazol. Cada comprimido contém 100 miligramas de posaconazol.

Os outros excipientes são: acetato succinato de hipromelose; celulose microcristalina; hidroxipropilcelulose (E463); sílica para uso dental; croscarmelose sódica; esterato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro amarelo (E172).

## Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem

Noxafil comprimidos gastrorresistentes são comprimidos em forma de cápsula, com revestimento de cor amarela, com gravação “100” num dos lados e são embalados em blisters em cartonagens de 24 (2x12) ou 96 (8x12) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

### Fabricante

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 BVBA/SPRL  
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 2612)  
e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no



**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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão posaconazol

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Noxafil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Noxafil
3. Como utilizar Noxafil
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Noxafil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Noxafil e para que é utilizado**

Noxafil contém um medicamento chamado posaconazol. Pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. Noxafil é utilizado para prevenir e tratar diferentes infeções causadas por fungos.

O medicamento atua por eliminação ou interrupção do desenvolvimento de alguns tipos de fungos que podem causar infeções.

Noxafil pode ser utilizado em adultos no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas quando outros medicamentos antifúngicos não resultaram ou quando teve que interromper o tratamento com estes medicamentos:

- infeções causadas por fungos da família do *Aspergillus*, que não melhoraram durante o tratamento com os medicamentos antifúngicos anfotericina B ou itraconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos da família do *Fusarium*, que não melhoraram durante o tratamento com anfotericina B, ou quando o tratamento com anfotericina B teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos que provocam as doenças conhecidas como “cromblastomicose” e “micetoma”, que não melhoraram durante o tratamento com itraconazol, ou quando o tratamento com itraconazol teve que ser interrompido;
- infeções causadas por um fungo denominado *Coccidioides*, que não melhoraram durante o tratamento com um ou mais dos medicamentos anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido.

Noxafil pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

- doentes cujo sistema imunitário possa estar enfraquecido devido a quimioterapia para “leucemia mieloide aguda” (LMA) ou “síndromes mielodisplásticas” (SMD)
- doentes a tomar “doses elevadas de terapêutica imunossupressora” após “transplante de células estaminais hematopoiéticas” (TCEH).

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Noxafil

### Não utilize Noxafil

- se tem alergia ao posaconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida, halofantrina, quinidina, algum medicamento contendo “alcalóides ergotamínicos” tais como a ergotamina ou dihidroergotamina, ou “estatinas” tais como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina.

Não utilize Noxafil se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Noxafil.

Consulte em baixo a secção "Outros medicamentos e Noxafil" para mais informação, incluindo informação sobre outros medicamentos que podem interagir com Noxafil.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se:

- alguma vez sofreu uma reação alérgica a outro medicamento antifúngico como cetoconazol, fluconazol, itraconazol ou voriconazol.
- sofre ou sofreu de quaisquer problemas hepáticos (no fígado). Pode necessitar que sejam efetuados testes ao sangue enquanto estiver a tomar Noxafil.
- tem um registo alterado de ritmo cardíaco (ECG) que demonstre um problema denominado intervalo QTc longo
- tem uma fraqueza do músculo cardíaco ou insuficiência cardíaca
- tem um batimento cardíaco muito lento
- sofre de qualquer perturbação do ritmo cardíaco
- sofre de qualquer problema com os níveis de potássio, magnésio ou cálcio no seu sangue.
- está a tomar vincristina, vinblastina ou outro “alcaloide da vinca” (medicamentos utilizados para tratar o cancro).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Noxafil.

### Crianças

Noxafil não deve ser utilizado em crianças (17 anos de idade e mais novos).

### Outros medicamentos e Noxafil

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### Não tome Noxafil se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estômago)
- pimizida (utilizada para tratar sintomas de Tourette e doença mental)
- halofantrina (utilizada para tratar malária)
- quinidina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anómalos).

Noxafil pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar alterações muito graves do seu ritmo cardíaco.

- quaisquer medicamentos que contenham “alcaloides ergotamínicos” como a ergotamina ou dihidroergotamina, utilizadas no tratamento da enxaqueca. Noxafil pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar uma redução grave do fluxo sanguíneo para os seus dedos das mãos ou dos pés, causando danos.
- “estatinas”, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina, utilizadas no tratamento de colesterol elevado.

Não tome Noxafil se alguma das situações referidas acima se aplica a si. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

### Outros medicamentos

Verifique a lista acima fornecida de medicamentos que não podem ser tomados enquanto estiver a tomar Noxafil. Para além dos medicamentos mencionados em cima, existem outros em que o risco de alterações do ritmo cardíaco pode ser maior quando são administrados com posaconazol. Por favor, certifique-se que informa o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar (de prescrição médica obrigatória ou não).

Alguns medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Noxafil através do aumento da quantidade de Noxafil no sangue.

Os seguintes medicamentos podem diminuir a eficácia de Noxafil pela diminuição da quantidade de Noxafil no sangue:

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- alguns medicamentos utilizados para tratar ou prevenir convulsões, incluindo fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona.
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.

Noxafil pode possivelmente aumentar o risco de efeitos indesejáveis de alguns outros medicamentos através do aumento da quantidade destes medicamentos no sangue. Estes medicamentos incluem:

- vincristina, vinblastina e outros “alcaloides da vinca” (utilizados no tratamento do cancro)
- ciclosporina (utilizada durante ou após transplante)
- tacrolimus e sirolimus (utilizados durante ou após transplante)
- rifabutina (utilizada para tratar determinadas infeções)
- medicamentos utilizados para tratar o VIH, denominados inibidores da protease (incluindo lopinavir e atazanavir que são administrados com ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam e outras “benzodiazepinas” (utilizados como sedativos ou relaxante musculares)
- diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina e outros medicamentos denominados “bloqueadores dos canais de cálcio” (utilizados para tratar a hipertensão arterial)
- digoxina (utilizada para tratar a insuficiência cardíaca)
- glipizida ou outras “sulfonilureias” (utilizadas para tratar os níveis elevados de açúcar no sangue)

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Noxafil.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico antes de começar a tomar Noxafil.

Não utilize Noxafil durante a gravidez, exceto se indicado pelo seu médico assistente.

Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a utilizar Noxafil. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide enquanto estiver a utilizar Noxafil.

Não amamente enquanto utilizar Noxafil, uma vez que pequenas quantidades de medicamento poderão passar para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Pode sentir tonturas, sonolência ou ter visão turva durante o tratamento com Noxafil, o que pode interferir com a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso aconteça, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas e contate o seu médico.

### **Noxafil contém sódio**

A dose máxima diária recomendada para este medicamento contém 924 mg de sódio (principal componente de sal de mesa). Isto é equivalente a 46% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se precisar de Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão diariamente durante um período prolongado, especialmente se foi aconselhado a seguir uma dieta com pouco sal (sódio).

Noxafil contém ciclodextrina

Este medicamento contém 6.680 mg de ciclodextrina por frasco para injetáveis.

## **3. Como utilizar Noxafil**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 300 mg duas vezes por dia no primeiro dia, e 300 mg uma vez por dia a partir daí.

Noxafil concentrado para solução para perfusão irá ser diluído para a concentração correta pelo seu farmacêutico ou enfermeiro.

Noxafil concentrado para solução para perfusão ser-lhe-á sempre preparado e administrado por um profissional de saúde.

Ser-lhe-á administrado Noxafil:

- através de tubo de plástico colocado na sua veia (perfusão intravenosa)
- normalmente durante 90 minutos

A duração do tratamento pode depender do tipo de infeção que tem ou do tempo que o seu sistema imunitário não funciona corretamente e pode ser adaptada individualmente para si pelo seu médico assistente. Não adapte a sua dose nem altere o regime de tratamento sem falar com o seu médico.

### **Caso tenha sido esquecida uma dose de Noxafil**

Como este medicamento irá ser administrado com supervisão médica cuidada, não é provável que uma dose seja esquecida. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico caso pense que foi esquecida uma dose.

### **Quando para o tratamento com Noxafil por indicação do seu médico não deverá ter quaisquer efeitos indesejáveis.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

**Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:**

- náusea ou vômito (sentir-se ou estar enjoado), diarreia,
- sinais de problemas do fígado, que incluem coloração amarela da pele ou da parte branca dos olhos, urina anormalmente escura ou fezes claras, mal estar sem motivo aparente, problemas de estômago, perda de apetite ou cansaço ou fraqueza anormais, aumento das enzimas hepáticas revelado nas análises ao sangue
- reação alérgica

**Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formigamento, comichão, picada ou ardor
- inchaço, vermelhidão e sensibilidade ao longo da veia através da qual o Noxafil foi administrado
- dor de cabeça
- níveis de potássio baixos – revelados nas análises ao sangue
- níveis de magnésio baixos – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)
- redução dos “neutrófilos” no sangue, um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infeções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção cutânea
- comichão
- obstipação
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina nas análises ao sangue
- nível de plaquetas baixo (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível de “leucócitos” baixo, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infeções
- nível de “eosinófilos” elevado, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco
- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa
- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigénio ao baço (enfarte esplénico) – pode causar dor aguda no estômago

- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue
- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopecia)
- úlceras na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral
- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade para dormir (insônia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido
- dificuldade em respirar
- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômitos, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso
- inflamação ou dor no local de injeção

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- pneumonia – sinais incluem falta de ar e produção de expectoração sem cor
- pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos pulmonares (hipertensão pulmonar) o que pode causar danos graves nos seus pulmões e coração
- problemas sanguíneos como por exemplo alterações da coagulação do sangue ou hemorragia prolongada
- reações alérgicas graves, incluindo erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele
- problemas mentais tais como ouvir vozes ou ver coisas que não existem
- desmaio
- problemas no pensamento ou na fala, tremor anormal, especialmente nas mãos, que não consegue controlar
- acidente vascular cerebral – sinais incluem dor, fraqueza, dormência ou formigamento nos braços ou nas pernas
- um ponto sem visibilidade ou negro no campo visual
- insuficiência do coração ou ataque de coração que pode levar a paragem cardíaca e morte, perturbações do ritmo cardíaco, com morte súbita
- coágulos de sangue nas pernas (trombose venosa profunda) – sinais incluem dor intensa ou inchaço nas pernas

- coágulos de sangue nos pulmões (embolia pulmonar) – sinais incluem falta de ar ou dor ao respirar
- hemorragia no estômago ou no intestino – sinais incluem vomitar sangue ou sangue nas fezes
- bloqueio do intestino (obstrução intestinal), especialmente do “íleo”. Este bloqueio irá impedir a passagem do conteúdo do intestino ao intestino grosso, que resulta normalmente em distensão abdominal, vômitos, prisão de ventre grave, perda de apetite e cólicas
- “síndrome urêmica hemolítica”, uma situação caracterizada pela destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) que pode acontecer com ou sem insuficiência renal
- “pancitopenia”, uma diminuição de todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) revelada nas análises ao sangue
- grandes manchas roxas na pele (purpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face ou língua
- depressão
- visão dupla
- dor no peito
- mau funcionamento das glândulas suprarrenais – pode provocar fraqueza, fadiga, perda de apetite, descoloração da pele
- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)
- alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a utilização de Noxafil.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis listados em cima.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Noxafil**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C-8°C).
- Após preparação o medicamento deve ser administrado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a solução pode ser armazenada até 24 horas, a temperatura entre 2°C-8°C (no frigorífico). Este medicamento é de utilização única e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.



## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Noxafil

A substância ativa é o posaconazol. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de posaconazol.

Os outros componentes são Sulfobutil éter betaciclodextrina sódica (SBECD), edetato dissódico, ácido hidrocloreídrico (concentrado), hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem

Noxafil concentrado para solução para perfusão é um líquido límpido, incolor a amarelo. Alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento.

Este medicamento está disponível em frascos para injetáveis de vidro de utilização única, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e com um selo de alumínio.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

#### Fabricante

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)  
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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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  
msd-medizin@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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Instruções de administração para Noxafil concentrado para solução para perfusão

- Equilibrar o frasco para injetáveis refrigerado de Noxafil à temperatura ambiente.
- Transferir de forma assética 16,7 ml de posaconazol para um saco (ou frasco) de utilização intravenosa contendo um solvente para diluição compatível (consultar a lista de solventes em baixo), com um volume entre 150 a 283 ml, dependendo da concentração final que se pretende atingir (não inferior a 1 mg/ml e não superior a 2 mg/ml).
- Administrar via linha venosa central, incluindo um cateter venoso central ou um cateter central inserido periféricamente (PICC), por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus.
- Se não estiver disponível um cateter venoso central, pode ser administrada uma perfusão única através de um cateter venoso periférico com um volume de forma a atingir uma diluição de aproximadamente 2 mg/ml. Quando administrado através de cateter venoso periférico, a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos.  
**Nota: Em ensaios clínicos, perfusões periféricas múltiplas administradas através da mesma veia resultaram em reações no local de perfusão (ver secção 4.8).**
- Noxafil é para utilização única.

Os medicamentos abaixo indicados podem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa (ou cânula) que Noxafil concentrado para solução para perfusão:

Sulfato de amicacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Cloridrato de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Cloridrato de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Noradrenalina
Cloreto de potássio
Cloridrato de vancomicina

Quaisquer produtos não mencionados na lista acima, não devem ser administrados concomitantemente com Noxafil, através da mesma via intravenosa (ou cânula).

A solução para perfusão deve ser examinada visualmente de forma a detetar a existência de partículas antes da administração. A solução de Noxafil é incolor a amarelo claro. Alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Noxafil não pode ser diluído com:

Solução de Lactato de Ringer
Dextrose a 5% com solução de Lactato de Ringer
Bicarbonato de sódio a 4,2%

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na lista em baixo:

Dextrose 5% em água

Cloreto de sódio 0,9%

Cloreto de sódio 0,45%

Dextrose 5% e Cloreto de sódio 0,45%

Dextrose 5% e Cloreto de sódio 0,9%

Dextrose 5% e KCl 20 mEq