

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Posaconazole SP 40 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione orale contiene 40 mg di posaconazolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale
Sospensione bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Posaconazole SP è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine negli adulti (vedere paragrafo 5.1):

- aspergillosi invasiva in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci;
- fusariosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B;
- cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia resistente a itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo;
- coccidioidomicosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci;
- candidiasi orofaringea: come terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica.

La resistenza è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo un trattamento minimo di 7 giorni con dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace.

Posaconazole SP è indicato anche nella profilassi di infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti:

- Pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive;
- Soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni fungine o nella terapia di supporto in pazienti ad alto rischio per i quali è indicata la profilassi con posaconazolo.

Il dosaggio raccomandato è indicato nella Tabella 1.

Tabella 1. Dosaggio raccomandato per l'indicazione

Indicazione	Dosaggio e durata della terapia
Infezioni invasive fungine resistenti (IFI)/pazienti intolleranti con IFI	400 mg (10 ml) due volte al giorno. In pazienti che non riescono a tollerare il cibo o un integratore nutrizionale, Posaconazole SP deve essere somministrato ad una dose di 200 mg (5 ml) quattro volte al giorno. La durata della terapia deve essere basata sulla gravità della malattia di base del paziente, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Candidiasi orofaringea	Dose iniziale di 200 mg (5 ml) una volta al giorno il primo giorno, poi 100 mg (2,5 ml) una volta al giorno per 13 giorni. Ciascuna dose di Posaconazole SP deve essere somministrata con il cibo o con un integratore nutrizionale in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al farmaco.
Profilassi di infezioni fungine invasive	200 mg (5 ml) tre volte al giorno. Ciascuna dose di Posaconazole SP deve essere somministrata con il cibo o con un integratore nutrizionale in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale ed assicurare una adeguata esposizione al farmaco. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. In pazienti con leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi con Posaconazole SP deve iniziare parecchi giorni prima dell'attesa comparsa della neutropenia e proseguire per 7 giorni dopo che la conta dei neutrofili è salita sopra le 500 cellule per mm ³ .

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in pazienti con gravi disfunzioni gastrointestinali (quali diarrea grave). I pazienti con diarrea grave o vomito devono essere attentamente monitorati per le infezioni fungine intercorrenti.

La sospensione orale deve essere agitata bene prima dell'uso.

Uso in pazienti con alterata funzionalità renale: non ci si aspetta un effetto del danno renale sulla farmacocinetica del posaconazole e non viene raccomandato un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Uso in pazienti con alterata funzionalità epatica: sono disponibili pochi dati di farmacocinetica in pazienti con danno epatico; per questo motivo non vengono date raccomandazioni per aggiustamenti posologici. Nel basso numero di soggetti studiati che avevano danno epatico, si è avuto un aumento dell'esposizione e dell'emivita con una diminuzione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uso nei bambini: la sicurezza e l'efficacia in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Per questo motivo posaconazole non è raccomandato per l'uso nei pazienti con meno di 18 anni di età (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Somministrazione in associazione con alcaloidi derivati dalla segale cornuta (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione in associazione con substrati di CYP3A4 quali terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide, alofantrina o chinidina poichè può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci, portando ad un prolungamento dell'intervallo QTc e a rari casi di torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Somministrazione in associazione con gli inibitori della HMG-CoA reductasi simvastatina, lovastatina e atorvastatina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità: non sono disponibili informazioni riguardo la sensibilità crociata fra posaconazolo e altri agenti antifungini azolici. Deve essere usata cautela quando Posaconazole SP viene prescritto a pazienti con ipersensibilità ad altri azolici.

Tossicità epatica: reazioni epatiche (ad esempio da lieve a moderato innalzamento di ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e/o epatite clinica) sono state riportate durante il trattamento con posaconazolo. Elevati parametri di funzionalità epatica erano generalmente reversibili dopo interruzione della terapia e in qualche caso questi parametri si sono normalizzati senza interrompere la terapia. Reazioni epatiche più gravi con esito fatale sono state riportate raramente.

Posaconazolo deve essere usato con cautela in pazienti con grave disfunzione epatica. In questi pazienti, la prolungata emivita di eliminazione può portare a un aumento dell'esposizione al farmaco.

Monitoraggio della funzionalità epatica: i pazienti che sviluppano parametri di funzionalità epatica anomali durante la terapia con Posaconazole SP, devono essere monitorati di routine per lo sviluppo di danno epatico più grave. La gestione del paziente deve comprendere la valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare test della funzionalità del fegato e bilirubina). Deve essere presa in considerazione l'interruzione di Posaconazole SP se i segni e sintomi clinici sono corrispondenti allo sviluppo di malattia epatica.

Prolungamento dell'intervallo QTc: alcuni azolici sono stati associati ad un prolungamento dell'intervallo QTc. Posaconazole SP non deve essere somministrato con farmaci che sono substrati per CYP3A4 e che sono noti per il loro effetto di prolungare l'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Posaconazole SP deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano condizioni potenzialmente favorevoli a un'aritmia quali:

- prolungamento congenito o acquisito dell'intervallo QTc
- cardiomiopatia, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca
- bradicardia sinusale
- preesistenti aritmie sintomatiche
- uso concomitante di farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QTc (oltre quelli citati al paragrafo 4.3).

I disordini degli elettroliti, soprattutto quelli che coinvolgono i livelli di potassio, magnesio o calcio, devono essere monitorati e se necessario corretti prima e durante la terapia con posaconazolo.

Posaconazolo è un inibitore di CYP3A4 e deve essere usato solo in particolari situazioni durante il trattamento con altri farmaci che vengono metabolizzati da CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Rifabutina: l'uso concomitante con posaconazolo deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere paragrafo 4.5).

Antibatterici a base di rifamicina (rifampicina, rifabutina), alcuni anticonvulsivanti (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidone), efavirenz e cimetidina: le concentrazioni di posaconazolo possono essere significativamente ridotte in combinazione; per questo motivo, l'uso concomitante con posaconazolo deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere paragrafo 4.5).

Questo prodotto medicinale contiene approssimativamente 1,75 g di glucosio ogni 5 ml di sospensione. I pazienti con problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci su posaconazolo:

Posaconazolo viene metabolizzato tramite la glucuronazione dell'UDP (enzimi di fase 2) ed è un substrato per la p-glicoproteina (P-gp) *in vitro*. Per questo motivo, inibitori (ad esempio, verapamil, ciclosporina, chinidina, claritromicina, eritromicina, ecc.) o induttori (ad esempio, rifampicina, rifabutina, alcuni anticonvulsivanti, ecc.) di questi processi di clearance possono aumentare o diminuire, rispettivamente, le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo.

Rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} (massima concentrazione plasmatica) e l'AUC (area sotto la curva del tempo di concentrazione plasmatica) di posaconazolo al 57 % e 51 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina e analoghi induttori (ad esempio, rifampicina) deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio. Vedere anche più sotto per quanto riguarda gli effetti di posaconazolo sui livelli plasmatici di rifabutina.

Efavirenz (400 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e l'AUC di posaconazolo del 45 % e 50 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e efavirenz deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio.

Fenitoina (200 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e l'AUC di posaconazolo del 41 % e 50 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e fenitoina e analoghi induttori (ad esempio, carbamazepina, fenobarbital, primidone) deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio.

Antagonisti del recettore H_2 e inibitori della pompa protonica: le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo (C_{max} e AUC) sono state ridotte del 39 % quando posaconazolo è stato somministrato con cimetidina (400 mg due volte al giorno) a causa del ridotto assorbimento possibilmente secondario a una diminuzione della produzione di acido gastrico. L'uso concomitante di posaconazolo e cimetidina deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio. Non è stato studiato l'effetto sui livelli plasmatici di posaconazolo di altri antagonisti del recettore H_2 (ad esempio famotidina, ranitidina) e inibitori della pompa protonica (ad esempio omeprazolo) che possono eliminare l'acidità gastrica per diverse ore, ma può verificarsi una riduzione della biodisponibilità per cui la somministrazione concomitante, se possibile, deve essere evitata.

Effetti di posaconazolo su altri farmaci:

Posaconazolo è un potente inibitore di CYP3A4. La somministrazione concomitante di posaconazolo e substrati di CYP3A4 può provocare un elevato aumento dell'esposizione ai substrati di CYP3A4, come viene esemplificato più sotto dagli effetti su tacrolimus, sirolimus, atazanavir e midazolam. È raccomandata cautela durante la somministrazione concomitante di posaconazolo e substrati di CYP3A4 somministrati per via endovenosa e può essere necessario ridurre la dose del substrato di CYP3A4. Se posaconazolo viene usato in concomitanza a substrati di CYP3A4 somministrati per via orale, e per i quali un aumento delle concentrazioni plasmatiche può essere associato a eventi avversi inaccettabili, le concentrazioni plasmatiche del substrato di CYP3A4 e/o gli eventi avversi devono essere attentamente monitorati e, se necessario, la dose deve essere aggiustata. Diversi studi di interazione sono stati condotti in volontari sani nei quali si è verificata una più elevata esposizione a posaconazolo in confronto ai pazienti trattati con la stessa dose. L'effetto di posaconazolo sui substrati di CYP3A4 nei pazienti potrebbe essere un po' più basso rispetto a quello osservato nei volontari sani, ed è prevedibile che sia variabile fra i pazienti stessi a causa della variabile esposizione a posaconazolo. L'effetto della somministrazione concomitante con posaconazolo sui livelli plasmatici dei substrati di CYP3A4 può essere variabile anche nello stesso paziente, a meno che posaconazolo venga somministrato in modo strettamente standardizzato col cibo, dato il considerevole effetto del cibo sull'esposizione a posaconazolo (vedere paragrafo 5.2).

Terfenadina, astemizolo, cisapride, pimoziide, alofantrina e chinidina (substrati di CYP3A4):

la somministrazione concomitante di posaconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimoziide, alofantrina o chinidina è controindicata. La somministrazione concomitante può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci, portando ad un prolungamento dell'intervallo QTc e ad un raro verificarsi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi derivati dalla segale cornuta: posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di alcaloidi derivati dalla segale cornuta (ergotamina e deidroergotamina), il che può provocare ergotismo. La somministrazione concomitante di posaconazolo e alcaloidi derivati dalla segale cornuta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori della HMG-CoA reduttasi metabolizzati attraverso CYP3A4 (ad esempio, simvastatina, lovastatina e atorvastatina): posaconazolo può aumentare notevolmente i livelli plasmatici degli inibitori di HMG-CoA reduttasi che vengono metabolizzati da CYP3A4. Il trattamento con questi inibitori di HMG-CoA reduttasi deve essere interrotto durante la somministrazione concomitante con posaconazolo poiché l'aumento dei livelli è stato associato a rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della vinca: posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica degli alcaloidi della vinca (ad esempio vincristina e vinblastina), il che può provocare neurotossicità. Per questo motivo, l'uso concomitante di posaconazolo e alcaloidi della vinca deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio. In caso di somministrazione concomitante, si raccomanda di prendere in considerazione un aggiustamento della dose degli alcaloidi della vinca.

Rifabutina: posaconazolo ha aumentato la C_{max} e l'AUC di rifabutina del 31 % e 72 %, rispettivamente. L'uso concomitante di posaconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che il beneficio per il paziente superi il rischio (vedere anche più sopra per quanto riguarda gli effetti di rifabutina sui livelli plasmatici di posaconazolo). Se questi farmaci vengono somministrati insieme, si raccomanda di monitorare attentamente la conta ematica totale e gli effetti indesiderati correlati all'aumento dei livelli di rifabutina (ad esempio uveite).

Ciclosporina: in pazienti sottoposti a trapianto di cuore trattati stabilmente con ciclosporina, posaconazolo alla dose di 200 mg una volta al giorno ha aumentato le concentrazioni di ciclosporina richiedendo riduzioni della dose. In studi di efficacia clinica sono stati riportati casi di elevati livelli di ciclosporina che hanno provocato gravi effetti indesiderati, compresa nefrotossicità ed un caso di leucoencefalopatia ad esito fatale. Prima di iniziare un trattamento con posaconazolo in pazienti che già assumono ciclosporina, la dose di ciclosporina deve essere ridotta (ad esempio a circa tre quarti della dose assunta). I livelli ematici di ciclosporina devono essere attentamente monitorati durante la somministrazione concomitante, e all'interruzione del trattamento con posaconazolo, e la dose di ciclosporina deve essere aggiustata secondo necessità.

Tacrolimus: posaconazolo ha aumentato C_{max} e AUC di tacrolimus (0,05 mg/kg di peso corporeo in dose unica) del 121 % e 358 %, rispettivamente. In studi di efficacia clinica sono state riportate interazioni clinicamente significative che hanno portato all'ospedalizzazione e/o all'interruzione di posaconazolo. Quando viene iniziato il trattamento con posaconazolo in pazienti già in trattamento con tacrolimus, la dose di tacrolimus deve essere ridotta (ad esempio a circa un terzo della dose assunta). Quindi i livelli ematici di tacrolimus devono essere attentamente monitorati durante la somministrazione concomitante e all'interruzione di posaconazolo, e la dose di tacrolimus deve essere aggiustata, secondo necessità.

Sirolimus: la somministrazione di una dose ripetuta di posaconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno per 16 giorni) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di sirolimus (singola dose di 2 mg) mediamente di 6,7 e 8,9 volte (range da 3,1 a 17,5 volte) rispettivamente, nei soggetti sani. L'effetto di posaconazolo su sirolimus nei pazienti non è noto, ma si suppone che sia variabile a causa della variabile esposizione a posaconazolo nei pazienti. La somministrazione concomitante di posaconazolo e sirolimus non è raccomandata e deve essere evitata quando possibile. Nel caso la somministrazione concomitante

venga considerata inevitabile, allora si raccomanda di ridurre ampiamente la dose di sirolimus al momento dell'inizio della terapia con posaconazolo e di monitorare molto frequentemente la minima concentrazione di sirolimus nel sangue intero. Le concentrazioni di sirolimus devono essere misurate all'inizio, durante la somministrazione concomitante e all'interruzione del trattamento con posaconazolo, con conseguente aggiustamento della dose di sirolimus. Bisogna notare che la relazione fra minima concentrazione e AUC di sirolimus è variata durante la somministrazione concomitante di posaconazolo. Di conseguenza, le minime concentrazioni di sirolimus che cadono all'interno dell'abituale range terapeutico possono tradursi in livelli al di sotto dello standard terapeutico. Per questo motivo, le minime concentrazioni che cadono nella parte superiore dell'abituale range terapeutico devono essere considerate come obiettivo e deve essere posta attenzione a segnali e sintomi clinici, parametri di laboratorio e biopsie dei tessuti.

Inibitori di HIV proteasi: poiché gli inibitori di HIV proteasi sono substrati di CYP3A4, ci si aspetta che posaconazolo aumenti i livelli plasmatici di questi agenti antiretrovirali. A seguito di somministrazione concomitante di posaconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno) e atazanavir (300 mg una volta al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, la C_{max} e l'AUC di atazanavir sono aumentate mediamente di 2,6 e 3,7 volte (range da 1,2 a 26 volte), rispettivamente. A seguito di somministrazione concomitante di posaconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno) e atazanavir e ritonavir (300/100 mg una volta al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, la C_{max} e l'AUC di atazanavir sono aumentate mediamente di 1,5 e 2,5 volte (range da 0,9 a 4,1 volte) rispettivamente. L'aggiunta di posaconazolo alla terapia con atazanavir o con atazanavir più ritonavir è stata associata ad un aumento dei livelli plasmatici di bilirubina. Durante la somministrazione concomitante con posaconazolo è raccomandato un frequente monitoraggio degli eventi avversi e della tossicità correlati agli agenti antiretrovirali che sono substrati di CYP3A4.

Midazolam e altre benzodiazepine metabolizzate da CYP3A4: in uno studio in volontari sani posaconazolo (200 mg una volta al giorno per 10 giorni) ha aumentato l'esposizione (AUC) di midazolam somministrato per via endovenosa (0,05 mg/kg) dell'83 %. In un altro studio in volontari sani, la somministrazione di una dose ripetuta di posaconazolo per via orale (200 mg due volte al giorno per 7 giorni) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di midazolam per via endovenosa (dose singola di 0,4 mg) mediamente di 1,3 e 4,6 volte (range da 1,7 a 6,4 volte) rispettivamente; posaconazolo 400 mg due volte al giorno per 7 giorni ha aumentato la C_{max} e l'AUC di midazolam per via endovenosa di 1,6 e 6,2 volte (range da 1,6 a 7,6 volte), rispettivamente. Entrambe le dosi di posaconazolo hanno aumentato la C_{max} e l'AUC di midazolam per via orale (dose orale singola di 2 mg) di 2,2 e 4,5 volte rispettivamente. Inoltre, posaconazolo per via orale (200 mg o 400 mg) ha prolungato l'emivita terminale media di midazolam approssimativamente da 3-4 ore a 8-10 ore durante la somministrazione concomitante.

A causa del rischio di una prolungata sedazione si raccomanda di prendere in considerazione aggiustamenti della dose in caso posaconazolo venga somministrato in concomitanza con tutte le benzodiazepine che vengono metabolizzate attraverso CYP3A4 (ad esempio: midazolam, triazolam, alprazolam).

Calcio-antagonisti metabolizzati attraverso CYP3A4 (ad esempio, diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina): durante la somministrazione concomitante con posaconazolo, si raccomanda un frequente monitoraggio degli effetti indesiderati e della tossicità correlata ai calcio-antagonisti. Può essere richiesto un aggiustamento della dose dei calcio-antagonisti.

Digossina: la somministrazione di altri azolici è stata associata ad un aumento dei livelli di digossina. Per questo motivo, posaconazolo può aumentare la concentrazione plasmatica di digossina e i livelli di digossina devono essere monitorati quando venga iniziato o interrotto il trattamento con posaconazolo.

Sulfaniluree: le concentrazioni di glucosio sono diminuite in alcuni volontari sani quando glipizide è stata somministrata insieme a posaconazolo. Nei pazienti diabetici è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni di glucosio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono sufficienti informazioni sull'uso di posaconazolo in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Posaconazolo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre superi chiaramente il potenziale rischio per il feto.

Posaconazolo è escreto nel latte di ratti che allattano (vedere paragrafo 5.3). L'escrezione di posaconazolo nel latte materno umano non è stata studiata. L'allattamento deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con posaconazolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi con posaconazolo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di posaconazolo è stata valutata in > 2.400 pazienti e volontari sani arruolati negli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento riportati più frequentemente comprendevano nausea, vomito, diarrea, febbre e aumento della bilirubina.

Tabella 2. Effetti indesiderati correlati al trattamento (TRAE) suddivisi secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza <i>Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</i>	
Patologie del sistema emolinfopoietico Comune: Non comune: Raro:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia sindrome uremica emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, coagulopatia, emorragia
Disturbi del sistema immunitario Non comune: Raro:	reazione allergica reazione da ipersensibilità
Patologie endocrine Raro:	insufficienza surrenalica, diminuzione della gonadotropina sierica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Non comune:	squilibrio elettrolitico, anoressia iperglicemia
Disturbi psichiatrici Raro:	disturbi psicotici, depressione
Patologie del sistema nervoso Comune: Non comune: Raro:	parestesia, capogiro, sonnolenza, cefalea convulsioni, neuropatia, ipoestesia, tremore accidente cerebrovascolare, encefalopatia, neuropatia periferica, sincope
Patologie dell'occhio Non comune: Raro:	visione offuscata diplopia, scotoma

Patologie dell'orecchio e del labirinto Raro:	compromissione dell'udito
Patologie cardiache Non comune: Raro:	sindrome del QT lungo [§] , elettrocardiogramma anormale [§] , palpitazioni torsione di punta, morte improvvisa, tachicardia ventricolare, arresto cardio-respiratorio, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
Patologie vascolari Non comune: Raro:	ipertensione, ipotensione embolismo polmonare, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Raro:	ipertensione polmonare, polmonite interstiziale, polmonite
Patologie gastrointestinali Comune: Non comune: Raro:	vomito, nausea, dolore addominale, diarrea, dispepsia, bocca secca, flatulenza pancreatite emorragia gastrointestinale, ileo
Patologie epatobiliari Comune: Non comune: Raro:	test di funzionalità epatica elevati (compresi aumenti di ALT, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, GGT) danno epatocellulare*, epatite, ittero, epatomegalia insufficienza epatica, epatite colestatica, colestasi, epatosplenomegalia, dolorabilità epatica, tremori a battito d'ala d'uccello
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: Non comune: Raro:	rash ulcerazione alla bocca, alopecia sindrome di Stevens Johnson, rash vescicolare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Non comune:	dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Non comune: Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica acidosi tubulare renale, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune: Raro:	disturbi mestruali dolore mammario
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: Non comune: Raro:	piressia (febbre), astenia, affaticamento edema, dolore, brividi, malessere edema alla lingua, edema facciale
Esami diagnostici Non comune:	alterazione dei livelli di farmaco

[§] Vedere paragrafo 4.4.

* Nel corso del monitoraggio post-marketing è stato riportato grave danno epatico con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Nel corso degli studi clinici, i pazienti che hanno ricevuto posaconazolo a dosi fino a 1.600 mg/die non hanno avuto reazioni avverse diverse da quelle riportate con i pazienti trattati a dosi più basse. Un sovradosaggio accidentale è stato riscontrato in un paziente che aveva assunto 1.200 mg due volte al giorno per tre giorni. Non sono state notate reazioni avverse dallo sperimentatore.

Posaconazolo non viene eliminato tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico - derivati del triazolo, codice ATC: J02A C04.

Meccanismo di azione

Posaconazolo inibisce l'enzima lanosterol 14 α -demetilasi (CYP51), che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Microbiologia

Posaconazolo ha dimostrato di essere attivo *in vitro* verso i seguenti microorganismi: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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 specie di *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. I dati microbiologici suggeriscono che il posaconazolo è attivo verso *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus* tuttavia i dati clinici sono troppo limitati per stabilire l'efficacia di posaconazolo nei confronti di questi agenti.

Resistenza

Sono stati identificati ceppi clinici isolati con diminuita sensibilità a posaconazolo. Il principale meccanismo di resistenza è l'acquisizione di sostituzioni nella proteina bersaglio, CYP51.

Associazione con altri agenti antifungini

L'uso di terapie antifungine in associazione non deve diminuire l'efficacia né del posaconazolo né delle altre terapie; tuttavia, attualmente non vi è evidenza clinica che la terapia di combinazione procuri un beneficio aggiuntivo.

Rapporto farmacocinetica / farmacodinamica

È stata osservata una correlazione fra l'esposizione totale al medicinale diviso la MIC (AUC/MIC) e il risultato clinico. Il rapporto critico per i soggetti con infezioni da *Aspergillus* è risultato ~200. Ciò è particolarmente importante nel tentativo di assicurare che siano raggiunti i massimi livelli plasmatici nei pazienti infettati con *Aspergillus* (vedere paragrafi 4.2 e 5.2 sul regime posologico raccomandato e sugli effetti del cibo sull'assorbimento).

Esperienza clinica

Aspergillosi invasiva

Posaconazolo orale 800 mg/die in dosi separate è stato valutato per il trattamento dell'aspergillosi invasiva in pazienti con malattia refrattaria ad amfotericina B (comprese le formulazioni liposomiali) o itraconazolo o in pazienti che si sono dimostrati intolleranti a questi farmaci in uno studio non comparativo come terapia di salvataggio. I risultati clinici sono stati confrontati, in parallelo e in cieco, con quelli derivanti da un'analisi retrospettiva condotta su un gruppo esterno di controllo. Il gruppo esterno di controllo includeva 86 pazienti trattati con la terapia disponibile (come detto sopra) nello stesso periodo e nei medesimi centri dei pazienti trattati con posaconazolo. La maggior parte dei casi di aspergillosi è stata considerata refrattaria alla precedente terapia sia nel gruppo posaconazolo (88 %) sia nel gruppo di controllo esterno (79 %).

Come mostrato nella Tabella 3, una risposta positiva (risoluzione completa o parziale) alla fine del trattamento è stata osservata nel 42 % dei pazienti trattati con posaconazolo in confronto al 26 % del gruppo esterno di controllo. Tuttavia, questo non è stato uno studio prospettico, controllato randomizzato e quindi tutti i confronti con il gruppo esterno di controllo devono essere valutati con cautela.

Tabella 3. Efficacia complessiva di posaconazolo alla fine del trattamento per aspergillosi invasiva in confronto a un gruppo di controllo esterno

	Posaconazolo		Gruppo esterno di controllo	
Risposta complessiva	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Successo per specie				
Tutte confermate all'analisi micologica				
<i>Aspergillus</i> spp. ¹	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 di 24 pazienti con accertata o probabile fusariosi sono stati trattati con successo con posaconazolo 800 mg/die in dosi separate per una mediana di 124 giorni e fino a un massimo di 212 giorni. Su diciotto pazienti che si sono dimostrati intolleranti o hanno avuto infezioni resistenti ad anfotericina B o itraconazolo, sette sono stati classificati come responders.

Cromoblastomicosi/Micetoma: 9 di 11 pazienti sono stati trattati con successo con posaconazolo 800 mg/die in dosi separate per una mediana di 268 giorni e fino a un massimo di 377 giorni. Cinque di questi pazienti avevano cromoblastomicosi causata da *Fonsecaea pedrosoi* e 4 avevano micetoma, per lo più causato da *Madurella* specie.

Coccidioidomicosi: 11 di 16 pazienti sono stati trattati con successo (risoluzione completa o parziale alla fine del trattamento dei segni e sintomi presenti alla visita iniziale) con posaconazolo 800 mg/die in dosi separate per una mediana di 296 giorni e fino ad un massimo di 460 giorni.

Trattamento di Candidiasi Orofaringea sensibile agli azolici (OPC)

Uno studio controllato, randomizzato e in cieco per il valutatore è stato completato in pazienti infetti con HIV con candidiasi orofaringea sensibile agli azolici (la maggior parte dei pazienti dello studio aveva *C. albicans* isolata al basale). La variabile primaria di efficacia consisteva nella percentuale di successo clinico (definito come guarigione o miglioramento) dopo 14 giorni di trattamento. I pazienti sono stati trattati con sospensione orale di posaconazolo o fluconazolo (sia posaconazolo che fluconazolo sono stati somministrati come segue: 100 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 100 mg una volta al giorno per 13 giorni).

Le percentuali di risposta clinica dello studio sopra menzionato sono mostrati nella seguente Tabella 4.

¹ Comprese le altre specie meno comuni o sconosciute

Posaconazolo è risultato non essere inferiore a fluconazolo per quanto riguarda i tassi di successo clinico sia al Giorno 14 che 4 settimane dopo la fine del trattamento.

Tabella 4. Percentuali di successo clinico nella Candidiasi orofaringea

Obiettivo	Posaconazolo	Fluconazolo
Percentuale di successo clinico al Giorno 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Percentuale di successo clinico 4 settimane dopo la fine del trattamento	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

La percentuale di successo clinico è stata definita come il numero di casi valutati con risposta clinica (guarigione o miglioramento) diviso il numero totale di casi analizzabili.

Profilassi di Infezioni Fungine Invasive (IFI) (Studi 316 e 1899)

Due studi randomizzati e controllati di profilassi sono stati condotti in pazienti ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive.

Lo Studio 316 era uno studio randomizzato in doppio cieco in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche con malattia del trapianto verso l'ospite (GVHD) trattati con posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) rispetto a fluconazolo in capsule (400 mg una volta al giorno). L'obiettivo primario di efficacia era l'incidenza di IFI provate/probabili 16 settimane dopo la randomizzazione, come determinata in cieco da un gruppo esterno indipendente di esperti. Obiettivo chiave secondario era l'incidenza di IFI provate/probabili durante il periodo di trattamento e oltre (dalla prima all'ultima dose del farmaco in studio + 7 giorni). All'inizio dello studio, la maggioranza dei pazienti inclusi (377/600, [63 %]) era affetta da GVHD acuta di grado 2 o 3 oppure cronica estensiva (195/600, [32,5 %]). La durata media della terapia è stata di 80 giorni per posaconazolo e 77 giorni per fluconazolo.

Lo Studio 1899 era uno studio randomizzato, in cieco in pazienti neutropenici in corso di chemioterapia citotossica per leucemia acuta mieloblastica o sindromi mielodisplastiche che valutava l'utilizzo di posaconazolo sospensione orale (200 mg tre volte al giorno) rispetto a fluconazolo sospensione (400 mg una volta al giorno) oppure a itraconazolo soluzione orale (200 mg due volte al giorno). L'obiettivo primario di efficacia era l'incidenza di IFI provate/probabili durante il periodo di trattamento, come determinata in cieco da un gruppo esterno indipendente di esperti. Un obiettivo chiave secondario era l'incidenza di IFI provate/probabili 100 giorni dopo la randomizzazione. La condizione di base più comune è stata una nuova diagnosi di leucemia mieloblastica acuta (435/602, [72 %]). La durata media della terapia è stata 29 giorni per posaconazolo e 25 giorni per fluconazolo/itraconazolo.

In entrambi gli studi di profilassi, l'infezione più comunemente riscontrata è stata l'aspergillosi. Vedere le Tabelle 5 e 6 per i risultati di entrambi gli studi. Sono state riscontrate meno infezioni da *Aspergillus* nei pazienti trattati con posaconazolo rispetto ai controlli.

Tabella 5. Risultati dagli studi clinici nella profilassi di infezioni fungine invasive.

Studio	Posaconazolo	Controllo ^a	Valore P
Percentuale (%) di pazienti con IFI provate/probabili			
Periodo di trattamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Periodo di tempo prefissato^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazolo; ITZ = itraconazolo; POS = posaconazolo.

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

b: Nello studio 1899: periodo che va dalla randomizzazione all'ultima dose del medicinale in studio più 7 giorni; nello studio 316: periodo dalla prima all'ultima dose di farmaco in studio più 7 giorni.

- c: Nello studio 1899: periodo dalla randomizzazione a 100 giorni dopo la randomizzazione; nello studio 316: periodo dal basale a 111 giorni post-basale.
 d: Tutti randomizzati
 e: Tutti trattati

Tabella 6. Risultati degli studi clinici nella profilassi di infezioni fungine invasive.

Studio	Posaconazolo	Controllo ^a
Percentuale (%) di pazienti con Aspergillosi provata/probabile		
Periodo di trattamento^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Periodo di tempo prefissato^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazolo; ITZ = itraconazolo; POS = posaconazolo.

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
 b: Nello studio 1899: periodo dalla randomizzazione all'ultima dose di farmaco in studio più 7 giorni; nello studio 316: periodo dalla prima all'ultima dose di farmaco in studio più 7 giorni.
 c: Nello studio 1899: periodo dalla randomizzazione a 100 giorni dopo la randomizzazione; nello studio 316: periodo dal basale a 111 giorni post-basale.
 d: Tutti randomizzati
 e: Tutti trattati

Nello Studio 1899 è stata osservata una significativa diminuzione di tutte le cause di mortalità a favore di posaconazolo [POS 49/304 (16 %) rispetto a FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Sulla base di stime di Kaplan-Meier, la probabilità di sopravvivenza fino al giorno 100 dopo la randomizzazione era significativamente più alta per i pazienti che assumevano posaconazolo; questo beneficio di sopravvivenza è stato dimostrato quando l'analisi ha preso in considerazione tutte le cause di mortalità (P= 0,0354) così come i decessi correlati ad IFI (P= 0,0209).

La mortalità globale nello Studio 316 è stata simile (POS, 25 %; FLU, 28 %); tuttavia la percentuale di decessi correlati ad IFI è stata significativamente inferiore nel gruppo POS (4/301) rispetto al gruppo FLU (12/299; p= 0,0413).

Uso in pazienti pediatrici

Sedici pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni sono stati trattati con 800 mg al giorno in uno studio per le infezioni fungine invasive. Sulla base dei dati disponibili per 16 di questi pazienti pediatrici, il profilo di sicurezza sembra essere simile a quello dei pazienti di età ≥ 18 anni.

Inoltre, dodici pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni hanno ricevuto 600 mg al giorno come profilassi di infezioni fungine invasive (Studi 316 e 1899). Il profilo di sicurezza in questi pazienti di età < 18 anni sembra simile al profilo di sicurezza osservato negli adulti. Sulla base di dati di farmacocinetica ottenuti in 10 di questi pazienti pediatrici, il profilo di farmacocinetica sembra essere simile a quello di pazienti di età ≥ 18 anni.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia in pazienti pediatrici al di sotto dei 18 anni di età.

Valutazione elettrocardiografica

ECG multipli sono stati eseguiti a tempi corrispondenti, nell'arco di 12 ore, prima e durante la somministrazione di posaconazolo (400 mg due volte al giorno con pasti ad alto contenuto di grassi) in 173 volontari sani maschi e femmine di età compresa fra 18 e 85 anni. Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nell'intervallo QTc medio (Fridericia) rispetto al basale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Posaconazolo viene assorbito in un t_{max} mediano di 3 ore (pazienti a stomaco pieno). La farmacocinetica di posaconazolo è lineare a seguito di somministrazioni di dosi singole e multiple fino a un massimo di 800 mg quando assunte insieme a un pasto ad alto contenuto di grassi. Non sono stati osservati ulteriori aumenti dell'esposizione quando sono state somministrate dosi maggiori di 800 mg al giorno a pazienti e a volontari sani. A digiuno, l'AUC è aumentato in proporzione meno che a seguito di una dose superiore a 200 mg. In volontari sani a digiuno, la dose giornaliera totale (800 mg) divisa in 200 mg quattro volte al giorno confrontata a 400 mg due volte al giorno ha mostrato di aumentare l'esposizione a posaconazolo del 58 % in 48 ore.

Effetto del cibo sull'assorbimento per via orale nei volontari sani

L'AUC di posaconazolo è circa 2,6 volte maggiore quando viene somministrato insieme a un pasto a basso contenuto di grassi o ad un integratore nutrizionale (14 grammi di grasso) e 4 volte maggiore quando somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi (~ 50 grammi di grasso) in confronto ad uno stato di digiuno. Posaconazolo deve essere somministrato con il cibo o con un integratore nutrizionale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Posaconazolo viene lentamente assorbito e lentamente eliminato con un ampio volume apparente di distribuzione (1.774 litri) e si lega fortemente alle proteine (> 98 %), soprattutto all'albumina sierica.

Metabolismo

Posaconazolo non ha nessun metabolita principale circolante ed è improbabile che le sue concentrazioni vengano alterate dagli inibitori degli enzimi CYP450. Fra i metaboliti circolanti, la maggioranza sono coniugati glucuronati di posaconazolo con solo minor quantità di metaboliti ossidati (CYP450 indiretto). I metaboliti escreti nelle urine e nelle feci sono stimati essere circa il 17 % della dose marcata somministrata.

Escrezione

Posaconazolo viene eliminato lentamente con un'emivita media ($t_{1/2}$) di 35 ore (con un range da 20 a 66 ore). Dopo la somministrazione di ^{14}C -posaconazolo, la radioattività è stata ritrovata principalmente nelle feci (77 % della dose marcata) con il principale componente presente come composto madre (66 % della dose marcata). La clearance renale è una via di eliminazione minore, con il 14 % della dose marcata escretata nelle urine (< 0,2 % della dose marcata è composto madre). Lo steady-state viene raggiunto da 7 a 10 giorni dopo la somministrazione di dosi multiple.

Farmacocinetica in particolari tipi di pazienti

Bambini (< 18 anni)

A seguito della somministrazione di 800 mg al giorno di posaconazolo a dosi divise per il trattamento di infezioni fungine invasive, le minime concentrazioni plasmatiche medie ottenute in 12 pazienti di età compresa fra 8 e 17 anni (776 ng/ml) sono state simili a quelle ottenute in 194 pazienti di età compresa fra 18 e 64 anni (817 ng/ml). Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi a pazienti pediatrici con meno di 8 anni di età. Similmente, negli studi di profilassi, la concentrazione media (C_{av}) di posaconazolo allo steady-state in dieci adolescenti (13 - 17 anni) era paragonabile alla C_{av} osservata negli adulti (età ≥ 18 anni).

Sesso

La farmacocinetica di posaconazolo è comparabile in uomini e donne.

Anziani (≥ 65 anni)

In soggetti anziani (24 soggetti di età ≥ 65 anni) è stato osservato un aumento nella C_{max} (26 %) e nell'AUC (29 %) rispetto a soggetti più giovani (24 soggetti di età compresa fra 18 e 45 anni). Tuttavia, in studi di efficacia clinica, il profilo di sicurezza di posaconazolo nei pazienti giovani e anziani è stato simile.

Razza

È stata rilevata una leggera diminuzione (16 %) nella AUC e nella C_{max} di posaconazolo in soggetti neri rispetto a soggetti caucasici. Tuttavia, il profilo di sicurezza di posaconazolo nei soggetti neri e caucasici è stato simile.

Danno renale

La condizione di danno renale lieve o moderato ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) non ha mostrato di produrre effetti sulla farmacocinetica di posaconazolo, a seguito di somministrazione di una dose singola; per questo motivo, non è richiesto un aggiustamento posologico. In soggetti con grave danno renale ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), l'AUC di posaconazolo è stata fortemente variabile [>96 % CV (coefficiente di varianza)] in confronto ad altri gruppi con danno renale [<40 % CV]. Tuttavia, poichè posaconazolo non viene eliminato significativamente per via renale, non ci si aspetta che l'insufficienza renale grave abbia un effetto sulla farmacocinetica di posaconazolo e non viene raccomandato un aggiustamento posologico. Posaconazolo non viene eliminato tramite emodialisi.

Danno epatico

In uno studio su un piccolo numero di soggetti ($n=12$) con danno epatico, vi è stato un aumento nell'esposizione associato a prolungamento dell'emivita nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (26,6, 35,3, e 46,1 ore nei gruppi con leggera, moderata e grave compromissione, rispettivamente, in confronto a 22,1 ore nei soggetti con funzionalità epatica normale). Si è stimato un aumento di circa 2 volte nell'AUC allo steady-state in pazienti con grave danno epatico. A causa dei limitati dati di farmacocinetica in pazienti con danno epatico, posaconazolo deve essere usato con cautela in pazienti con grave danno epatico poichè la prolungata emivita che potrebbe verificarsi può portare a un aumento dell'esposizione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come osservato con altri agenti antifungini azolici, in studi di tossicità condotti con somministrazioni ripetute di posaconazolo sono stati osservati effetti correlati all'inibizione della sintesi dell'ormone steroideo. Effetti di soppressione surrenale sono stati osservati in studi di tossicità in ratti e cani a livelli di esposizione uguali o maggiori di quelli ottenuti nell'uomo a dosi terapeutiche.

Fosfolipidosi neuronale si è verificata in cani trattati per ≥ 3 mesi a livelli di esposizione sistemica più bassi di quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. Questo fenomeno non si è osservato in scimmie trattate per un anno. In studi di neurotossicità a dodici mesi in cani e scimmie, non sono stati osservati effetti funzionali sul sistema nervoso centrale o periferico a livelli di esposizione sistemica maggiori di quelli raggiunti clinicamente.

In uno studio di 2 anni nei ratti è stata osservata fosfolipidosi polmonare che ha provocato dilatazione e ostruzione degli alveoli. Questi fenomeni non sono necessariamente indicativi di potenziali variazioni funzionali nell'uomo.

Non sono stati osservati effetti sugli elettrocardiogrammi, compresi intervalli QT e QTc, in uno studio farmacologico di sicurezza per somministrazioni ripetute nelle scimmie a livelli di esposizione sistemica 4,6 volte maggiori di quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo. L'ecocardiografia non ha rilevato indicazione di scompenso cardiaco in uno studio farmacologico di sicurezza per somministrazioni ripetute nei ratti ad un livello di esposizione sistemica 1,4 volte maggiore di quello raggiunto clinicamente. Un aumento della pressione sanguigna sistolica e arteriosa (fino a 29 mm-Hg) è stato osservato in ratti e scimmie a livelli di esposizione sistemica 1,4 volte e 4,6 volte maggiori, rispettivamente, di quelli raggiunti a dosi terapeutiche.

Studi sulla tossicità riproduttiva e sullo sviluppo peri- e postnatale sono stati condotti nei ratti. A livelli di esposizione più bassi di quelli ottenuti a dosi terapeutiche nell'uomo, posaconazolo ha causato modifiche dello scheletro e malformazioni, distocia, aumento del periodo di gestazione, riduzione della dimensione media della nidiata e della vitalità postnatale. Nei conigli, posaconazolo si è rivelato embriotossico a livelli di esposizione maggiori di quelli ottenuti a dosi terapeutiche. Come osservato

con altri agenti antifungini azolici, questi effetti sulla riproduzione sono stati considerati causati da un effetto sulla steroidogenesi indotta dal trattamento.

Posaconazolo non si è rivelato genotossico in studi *in vitro* ed *in vivo*. Studi di carcinogenesi non hanno evidenziato particolari rischi per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80
Simeicone
Sodio benzoato (E211)
Sodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
Glicerolo
Gomma xantano
Glucosio liquido
Titanio diossido (E171)
Aromatizzante artificiale alla ciliegia contenente alcool benzilico e glicole propilenico
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore chiuso: 2 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

105 ml di sospensione orale in un flacone da 123 ml (vetro ambrato tipo IV) chiuso da un tappo di sicurezza a prova di bambino in plastica (polipropilene) e con un cucchiaino dosatore (polistirene) con 2 tacche delle dosi: 2,5 ml e 5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/321/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 Ottobre 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (*Imballaggio esterno*)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Posaconazole SP 40 mg/ml sospensione orale
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml di sospensione orale contiene 40 mg di posaconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche glucosio liquido.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un flacone con 105 ml di sospensione orale
Cucchiaino dosatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Tutto il prodotto rimanente dopo quattro settimane dall'apertura del flacone deve essere eliminato.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/321/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Posaconazole SP

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE (Etichetta del flacone)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Posaconazole SP 40 mg/ml sospensione orale
posaconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml di sospensione orale contiene 40 mg di posaconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche glucosio liquido.
Vedere il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un flacone con 105 ml di sospensione orale
Cucchiaino dosatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Tutto il prodotto rimanente dopo quattro settimane dall'apertura del flacone deve essere eliminato.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/321/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Posaconazole SP 40 mg/ml sospensione orale posaconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Posaconazole SP e a che cosa serve
2. Prima di prendere Posaconazole SP
3. Come prendere Posaconazole SP
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Posaconazole SP
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È POSACONAZOLE SP E A CHE COSA SERVE

Posaconazole SP appartiene a una categoria di medicinali chiamati agenti antifungini triazolici. Questi medicinali sono utilizzati per prevenire e trattare un'ampia varietà di infezioni fungine. Posaconazole SP agisce uccidendo o bloccando la crescita di alcuni tipi di funghi che possono causare infezioni nell'uomo.

Posaconazole SP può essere utilizzato per trattare i seguenti tipi di infezioni fungine negli adulti:

- Infezioni causate da funghi della famiglia *Aspergillus* che non sono migliorate durante il trattamento con i farmaci antifungini amfotericina B o itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi farmaci;
- Infezioni causate da funghi della famiglia *Fusarium* che non sono migliorate durante il trattamento con amfotericina B o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questo farmaco;
- Infezioni causate da funghi che provocano le condizioni conosciute come cromoblastomicosi e micetoma che non sono migliorate durante il trattamento con itraconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questo farmaco;
- Infezioni dovute a funghi chiamati *Coccidioides* che non sono migliorate durante il trattamento con uno o più dei seguenti farmaci amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o quando si è dovuto interrompere il trattamento con questi farmaci;
- Infezioni della bocca o della gola (note come "mughetto") causate da funghi chiamati *Candida* in fase iniziale.

Posaconazole SP può essere utilizzato per prevenire infezioni fungine in pazienti il cui sistema immunitario risulta indebolito a causa di altri medicinali o malattie.

2. PRIMA DI PRENDERE POSACONAZOLE SP

Non prenda Posaconazole SP

- Se è allergico (ipersensibile) a posaconazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Posaconazole SP.
- Se sta assumendo medicinali che contengono alcaloidi derivati dalla segale cornuta (usati per trattare le emicranie). Posaconazolo può aumentare i livelli plasmatici di questi medicinali, il

- che può portare a gravi riduzioni del flusso sanguigno ad alcune parti del corpo e a danneggiare i tessuti.
- Se sta assumendo qualcuno dei seguenti medicinali. Posaconazolo può aumentare i livelli ematici di questi medicinali, il che può portare a disturbi molto gravi del ritmo cardiaco:
 - terfenadina (usata per trattare le allergie)
 - astemizolo (usato per trattare le allergie)
 - cisapride (usata per trattare problemi di stomaco)
 - pimozide (usato per trattare i sintomi della malattia di Tourette)
 - alofantrina (usata per trattare la malaria)
 - chinidina (usata per trattare anomalie del ritmo cardiaco).
 - Se sta assumendo simvastatina, lovastatina, atorvastatina e dei farmaci analoghi (detti inibitori della HMG-CoA reduttasi o statine) che vengono usati per trattare livelli elevati di colesterolo nel sangue.

Legga il paragrafo “Assunzione di Posaconazole SP con altri medicinali” per informazioni su altri medicinali che potrebbero interagire con Posaconazole SP.

Faccia particolare attenzione con Posaconazole SP

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Oltre ai medicinali indicati più sopra che non devono essere presi con posaconazolo a causa del rischio di disturbi del ritmo cardiaco, ci sono altri medicinali che comportano un rischio di problemi del ritmo che possono essere maggiori qualora vengano presi con posaconazolo. Si assicuri di parlare con il medico di tutti i medicinali che sta prendendo (con o senza prescrizione).

Si rivolga al suo medico:

- Se ha mai avuto una reazione allergica ad altri medicinali della famiglia degli azoli o dei triazoli. Questi comprendono chetoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo.
- Se ha o ha avuto problemi al fegato. Lei può avere necessità di effettuare speciali esami del sangue mentre sta assumendo Posaconazole SP.
- Se ha problemi renali e sta assumendo medicinali che hanno influenza sul rene.
- Se ha avuto diarrea grave o vomito poiché queste condizioni possono limitare l'efficacia di Posaconazole SP.
- Se le è mai stato detto di avere una delle seguenti condizioni:
 - Un tracciato del ritmo cardiaco (ECG) anomalo che evidenzia un problema detto intervallo del QTc lungo
 - Un difetto del muscolo cardiaco o insufficienza cardiaca
 - Un indebolimento del battito cardiaco
 - Qualsiasi disturbo del ritmo cardiaco
 - Qualsiasi problema con le quantità di potassio, magnesio o calcio nel sangue.

Posaconazole SP può essere usato solo negli adulti (con più di 18 anni di età).

Assunzione di Posaconazole SP con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Controlli la lista dei medicinali che non devono essere assunti mentre sta prendendo Posaconazole SP riportata sopra.

Ci sono altri medicinali che talvolta possono essere somministrati mentre sta assumendo Posaconazole SP ma può essere necessaria una particolare attenzione.

Alcuni medicinali potrebbero aumentare (con possibile aumento del rischio di effetti indesiderati) o diminuire (con possibile mancanza di efficacia) i livelli di posaconazolo nel sangue.

I medicinali che potrebbero diminuire i livelli ematici di posaconazolo comprendono:

- Rifabutina e rifampicina (usate per trattare alcune infezioni). Se lei è già in trattamento con rifabutina, la sua conta ematica (il conteggio delle cellule del sangue) e alcuni possibili effetti indesiderati della rifabutina dovranno essere monitorati.

- Alcuni medicinali usati per trattare o prevenire crisi convulsive quali fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, primidone.
- Efavirenz, usato per il trattamento dell'infezione da HIV.
- Medicinali usati per diminuire l'acidità di stomaco quali cimetidina e ranitidina o omeprazolo e farmaci simili chiamati inibitori della pompa protonica.

Posaconazole SP può aumentare (con la possibilità di aumentare il rischio di effetti indesiderati) i livelli ematici di alcuni altri medicinali. Questi comprendono:

- Vincristina, vinblastina e altri alcaloidi della vinca (usati per trattare i tumori)
- Ciclosporina (usata nella chirurgia dei trapianti)
- Tacrolimus e sirolimus (usati nella chirurgia dei trapianti)
- Rifabutina (usata per trattare alcune infezioni)
- Medicinali usati per trattare l'HIV, detti inibitori della proteasi (comprendenti lopinavir e atazanavir, che vengono somministrati con ritonavir) e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTIs)
- Midazolam, triazolam, alprazolam e alcuni medicinali simili detti benzodiazepine (usate come sedativi o rilassanti muscolari)
- Diltiazem, verapamil, nifedipina, nisoldipina e altri medicinali detti calcio-antagonisti (usati per trattare la pressione alta)
- Digossina (usata per trattare l'insufficienza cardiaca)
- Sulfoniluree come la glipizide (usata per trattare alti livelli di zucchero nel sangue).

Assunzione di Posaconazole SP con cibi e bevande

Ciascuna dose di Posaconazole SP deve essere assunta con il cibo o con un integratore nutrizionale se lei non è in condizioni di tollerare il cibo, al fine di aumentare l'assorbimento orale. Vedere il paragrafo 3 di questo foglio illustrativo per ulteriori informazioni su come assumere la sospensione.

Gravidanza e allattamento

Si rivolga al suo medico se è o pensa di essere in gravidanza prima di iniziare a prendere Posaconazole SP. Non usi Posaconazole SP durante la gravidanza se non le è stato richiesto dal suo medico. Se lei è una donna in età fertile deve usare un efficace metodo contraccettivo mentre assume Posaconazole SP. Si rivolga immediatamente al suo medico se inizia una gravidanza mentre è in trattamento con Posaconazole SP.

Non allatti mentre è in trattamento con Posaconazole SP.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci sono informazioni sull'effetto di Posaconazole SP sulla capacità di guidare veicoli ed utilizzare macchinari. Informi il suo medico se avverte qualsiasi effetto che può provocarle problemi mentre guida o utilizza altri macchinari, quali sonnolenza o offuscamento della vista.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Posaconazole SP

Posaconazole SP contiene circa 1,75 g di glucosio ogni 5 ml di sospensione. Non deve assumere questo medicinale se ha un problema chiamato malassorbimento di glucosio-galattosio e deve tenere presente questa quantità di glucosio qualora avesse bisogno di controllare il suo apporto di zucchero per qualsiasi ragione.

3. COME PRENDERE POSACONAZOLE SP

Prenda sempre Posaconazole SP seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il suo medico monitorerà la sua risposta e la sua condizione per determinare per quanto tempo deve prendere Posaconazole SP e se si rendesse necessario un qualsiasi cambiamento della sua dose giornaliera.

Indicazione	Dose
Tattamento di infezioni	Prenda 400 mg (due cucchiaini da 5 ml) della sospensione due

fungine resistenti	volte al giorno con del cibo o un integratore nutrizionale se lei non è in grado di tollerare il cibo. Se non è in grado di assumere cibo o con un integratore nutrizionale, il medico le dirà di prendere 200 mg (un cucchiaino da 5 ml) quattro volte al giorno.
Trattamento iniziale del Mughetto	Il primo giorno di trattamento prenda 200 mg (un cucchiaino da 5 ml) in una sola volta. Dopo il primo giorno, prenda 100 mg (2,5 ml) una volta al giorno con del cibo o un integratore nutrizionale se lei non è in grado di tollerare il cibo.
Prevenzione di gravi Infezioni Fungine	Prenda 200 mg (un cucchiaino da 5 ml) tre volte al giorno con del cibo o un integratore nutrizionale se lei non è in grado di tollerare il cibo.

Se prende più Posaconazole SP di quanto deve

Se ha l'impressione di averne preso troppo, contatti immediatamente il suo medico o operatore sanitario.

Se dimentica di prendere Posaconazole SP

Se ha dimenticato di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda e poi continui come prima. Tuttavia, se è quasi il momento della sua prossima dose, la prenda quando previsto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Posaconazole SP può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati comuni (che si verificano in almeno 1 paziente su 100) sono:

Mal di testa, vertigini, intorpidimento o formicolio
 Insonnia
 Nausea (sensazione o stato di malessere), perdita di appetito, mal di stomaco, diarrea, disturbi di stomaco, vomito, flatulenza, bocca secca
 Alterazione dei test di funzionalità epatica
 Eruzione cutanea
 Debolezza, stanchezza
 Diminuzione dei globuli bianchi (che può aumentare il rischio di infezioni)
 Febbre
 Livelli anormali di sali nel sangue.

Gli effetti indesiderati non comuni (verificatisi in almeno 1 su 1.000 pazienti) sono:

Anemia, basso numero delle cellule chiamate piastrine che aiutano la coagulazione del sangue, basso numero di alcuni tipi di cellule bianche del sangue, allargamento delle ghiandole linfatiche
 Reazione allergica
 Alti livelli di glucosio nel sangue
 Disturbi nelle sensazioni o nei movimenti, tremori, crisi
 Problemi del ritmo cardiaco compresi battito cardiaco accelerato (palpitazioni), esiti anormali di esami cardiaci (come l'ECG che mostra il ritmo cardiaco)
 Alta o bassa pressione sanguigna
 Infiammazione del pancreas
 Infiammazione del fegato, danno al fegato, ittero (colorazione gialla della pelle o degli occhi)
 Problemi della funzionalità renale, insufficienza renale
 Disturbi mestruali
 Visione offuscata
 Perdita di capelli, prurito
 Ulcere alla bocca

Sudori, brividi, sensazione generale di malessere o debolezza
Dolore diffuso al corpo, compresi muscoli e giunture, dolore alla schiena
Ritenzione di liquidi, alterati livelli di farmaco.

Gli effetti indesiderati rari (verificatisi in almeno 1 su 10.000 pazienti) sono:

Polmonite e altri danni polmonari
Basso numero di tutte le cellule del sangue, alterazioni della coagulazione del sangue, sanguinamento
Gravi reazioni allergiche, comprese estese eruzioni cutanee bollose e desquamazione della cute
Scarso funzionamento della ghiandola surrenale
Funzione cerebrale alterata, svenimenti
Improvvisi cambi del comportamento, problemi del pensiero o del linguaggio
Dolore, debolezza, intorpidimento o formicolio delle braccia o delle gambe
Depressione
Vista doppia, punto cieco o scuro nel campo visivo
Problemi di udito
Insufficienza cardiaca o attacco cardiaco, disturbi del ritmo cardiaco
Ictus, coaguli nel cervello, negli arti o nei polmoni
Emorragia intestinale
Infiammazione o insufficienza del fegato, che raramente possono condurre alla morte
Ingrossamento sia del fegato che della milza, fegato dolorante
Rash vescicolare, esteso scolorimento violaceo sulla cute dovuto a sanguinamento sottocutaneo
Infiammazione dei reni
Dolore al torace
Gonfiore del viso o della lingua.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE POSACONAZOLE SP

Tenere Posaconazole SP fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non congelare.

Non usi Posaconazole SP dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Se rimane della sospensione in un flacone aperto per la prima volta da più di quattro settimane, non deve usare questo medicinale. Riporti il flacone contenente la soluzione rimanente al farmacista.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Posaconazole SP

- Il principio attivo di Posaconazole SP sospensione orale è posaconazolo. Ogni millilitro di sospensione orale contiene 40 milligrammi di posaconazolo.
- Gli eccipienti della sospensione sono polisorbato 80, simeticone, sodio benzoato (E211), sodio citrato diidrato, acido citrico monoidrato, glicerolo, gomma xantano, glucosio liquido, titanio diossido (E171), aromatizzante artificiale alla ciliegia contenente alcool benzilico e glicole propilenico e acqua purificata.

Descrizione dell'aspetto di Posaconazole SP e contenuto della confezione

Posaconazole SP è una sospensione orale bianca, aromatizzata alla ciliegia, pari a 105 ml contenuti in flaconi di vetro ambrato. Con ciascun flacone viene fornito un cucchiaino dosatore per misurare dosi da 2,5 e 5 ml di sospensione orale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles
Belgio

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su Posaconazole SP questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 Bucureşti
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato