

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Posaconazole SP este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la adulți (vezi pct. 5.1):

- Aspergiloză invazivă la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente;
- Fusarioză la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau la pacienți care nu tolerează amfotericina B;
- Cromoblastomicoză și micetom la pacienții cu boală rezistentă la itraconazol sau la pacienți care nu tolerează itraconazolul;
- Coccidioidomicoză la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B, itraconazol sau fluconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente.
- Candidoză oro-faringiană: ca terapie de primă intenție la pacienții cu forme severe sau la pacienții cu imunitate scăzută, la care este de așteptat ca răspunsul la tratamentul topic să fie scăzut.

Caracterul rezistent al bolii este definit ca progresie a infecției sau ca lipsă de ameliorare după minim 7 zile de tratament antifungic eficient la doze terapeutice.

De asemenea, Posaconazole SP este indicat pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice la următorii pacienți:

- Pacienți care primesc chimioterapie pentru inducerea remisiunii în leucemia mielocitară acută (LMA) sau în sindroamele mielodisplazice (SMD), la care este de așteptat apariția neutropeniei prelungite și care prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor fungice sistemice;
- Primitorii unui transplant de celule stem hematopoetice (TCSH), care sunt în tratament imunosupresor în doze mari pentru prevenirea respingerii grefei și care prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor fungice sistemice.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecțiilor fungice sau în tratamentul de susținere al pacienților cu risc crescut la care posaconazolul este indicat în scop profilactic.

Dozele recomandate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Doza recomandată în funcție de indicație

Indicație	Doze și durata tratamentului
Infecții fungice sistemice (IFS) refractare/Pacienți cu IFS și intoleranță	400 mg (10 ml) de două ori pe zi. La pacienții care nu tolerează mesele sau un supliment nutrițional, Posaconazole SP trebuie administrat în doză de 200 mg (5 ml) de patru ori pe zi. Durata tratamentului se stabilește în funcție de severitatea bolii subiacente, de ameliorarea stării de imunosupresie și de răspunsul clinic.
Candidoză oro-faringiană	Doza de încărcare de 200 mg (5 ml) o dată pe zi în prima zi, apoi 100 mg (2,5 ml) o dată pe zi timp de 13 zile. Fiecare doză de Posaconazole SP trebuie administrată în timpul mesei sau împreună cu un supliment nutrițional la pacienții care nu tolerează alimentele pentru a ameliora absorbția orală și pentru a garanta obținerea unei expuneri corespunzătoare la medicament.
Profilaxia infecțiilor fungice sistemice	200 mg (5 ml) de trei ori pe zi. Fiecare doză de Posaconazole SP trebuie administrată în timpul mesei sau împreună cu un supliment nutrițional la pacienții care nu tolerează alimentele pentru a ameliora absorbția orală și pentru a garanta obținerea unei expuneri corespunzătoare la medicament. Durata tratamentului este stabilită în funcție de ameliorarea neutropeniei sau a stării de imunosupresie. La pacienții cu leucemie mielocitară acută sau cu sindroame mielodisplazice, profilaxia cu Posaconazole SP trebuie inițiată cu câteva zile înainte de debutul anticipat al neutropeniei și trebuie continuată timp de încă 7 zile după creșterea numărului de neutrofile peste 500 celule pe mm ³ .

Datele de farmacocinetică la pacienții cu disfuncții gastro-intestinale severe (cum ar fi diareea severă) sunt limitate. Pacienții cu diaree severă sau cu vărsături severe trebuie monitorizați cu atenție pentru suprainfecții fungice.

Suspensia orală trebuie bine agitată înainte de utilizare.

Utilizarea în insuficiența renală: Nu este de așteptat ca insuficiența renală să modifice farmacocinetica posaconazolului și nu este recomandată modificarea dozei (vezi pct. 5.2).

Utilizarea în insuficiența hepatică: Datele de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate și, de aceea, nu se pot face recomandări pentru modificarea dozei. La un număr mic de pacienți studiați cu insuficiență hepatică, a existat o creștere a expunerii și a timpului de înjumătățire plasmatică însoțită de o scădere în funcția hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Utilizarea la copii: Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea la copii și la adolescenții cu vârsta sub 18 ani. De aceea, nu se recomandă administrarea de posaconazol la pacienții cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea în asociere cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu substanțe substrat al CYP3A4 ca terfenadina, astemizolul, cisaprida, pimozida, halofantrina sau chinidina, deoarece acest lucru poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu alungirea intervalului QTc și apariția, în cazuri rare, a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cum sunt simvastatina, lovastatina și atorvastatina (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate: Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucișată între posaconazol și alte antifungice de tip azol. Utilizarea Posaconazole SP la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli trebuie să fie făcută cu precauție.

Toxicitate hepatică: Reacții hepatice (de exemplu creșteri ușoare până la moderate ale ALT, AST, fosfatazei alcaline, bilirubinei totale și/sau hepatită manifestă clinic) au fost raportate în timpul tratamentului cu posaconazol. Valorile crescute ale testelor funcționale hepatice au fost în general reversibile la oprirea tratamentului și, în unele cazuri, acestea s-au normalizat fără ca tratamentul să fie întrerupt. Reacții hepatice mai grave, unele cu evoluție letală, au fost raportate rar. Posaconazolul trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică gravă. La acești pacienți, valorile prelungite ale timpului de înjumătățire prin eliminare pot conduce la creșterea expunerii.

Monitorizarea funcției hepatice: Pacienții la care apar anomalii ale valorilor testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu Posaconazole SP trebuie să fie monitorizați repetat pentru a identifica apariția în plus de leziuni hepatice grave. Management-ul pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubină). În cazul apariției de semne și simptome clinice care sugerează afectarea hepatică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Posaconazole SP.

Alungirea intervalului QTc: Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Posaconazole SP nu trebuie să fie administrat cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care sunt cunoscute a alungi intervalul QTc (vezi pct. 4.3 și 4.5). Posaconazole SP trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, ca și:

- Alungire congenitală sau dobândită a QTc
- Cardiomiopatie, mai ales în prezența insuficienței cardiace
- Bradicardie sinusală
- Aritmii simptomatice prezente
- Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a alungi intervalul QTc (altele decât cele menționate la pct. 4.3).

Tulburările electrolitice, mai ales cele în care sunt implicate valorile sangvine ale potasiului, magneziului sau calciului, trebuie să fie monitorizate și corectate, dacă este cazul, înainte și în timpul tratamentului cu posaconazol.

Posaconazolul este un inhibitor al CYP3A4 și trebuie utilizat doar în cazuri speciale în timpul tratamentului cu alte medicamente metabolizate de către CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Rifabutină: Utilizarea în asociere cu posaconazol trebuie să fie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul (vezi pct. 4.5).

Antibioticele de tipul Rifamicină (rifampicină, rifabutină), anumite anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, primidonă), efavirenz și cimetidină: Concentrațiile de posaconazol pot fi scăzute semnificativ în cazul asocierii și, de aceea, administrarea în asociere cu posaconazol trebuie să fie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține aproximativ 1,75 g de glucoză în 5 ml suspensie. Pacienții cu malabsorbție a glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra posaconazolului:

Posaconazol este metabolizat prin glucuronidare UDP (enzime de faza 2) și *in vitro* este substrat pentru efluxul glicoproteinei p (gp-P). De aceea, inhibitorii (de exemplu verapamil, ciclosporină, chinidină, claritromicină, eritromicină, etc.) sau inductorii (de exemplu rifampicină, rifabutină, anumite anticonvulsivante, etc.) acestor căi de metabolizare pot să crească, respectiv să scadă concentrațiile plasmatiche ale posaconazolului.

Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (concentrația plasmatică maximă) și ASC (aria de sub curba concentrație plasmatică - timp) a posaconazolului cu 57 % și, respectiv 51 %. Administrarea concomitentă de posaconazol și rifabutină sau inductorii similari (de exemplu rifampicină) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul. Vezi mai jos și informațiile privind efectul posaconazolului asupra concentrațiilor plasmatiche ale rifabutinei.

Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} și ASC ale posaconazolului cu 45 % și respectiv 50 %. Administrarea concomitentă de posaconazol și efavirenz trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacient depășesc riscurile.

Fenitoina (200 mg o dată pe zi) scade C_{max} și ASC ale posaconazolului cu 41 % și respectiv 50 %. Administrarea în asociere de posaconazol și fenitoină sau inductorii similari (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, primidonă) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.

Antagoniști ai receptorilor H_2 și inhibitori ai pompei de protoni: Concentrațiile plasmatiche ale posaconazolului (C_{max} și ASC) au scăzut cu 39 % atunci când acesta a fost administrat în asociere cu cimetidină (400 mg de două ori pe zi) din cauza scăderii absorbției posibil secundar scăderii secreției de acid gastric. Administrarea de posaconazol în asociere cu cimetidină trebuie să fie evitată cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul. Nu a fost studiat efectul altor antagoniști ai receptorilor H_2 (de exemplu famotidină, ranitidină) și inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu omeprazol), care pot inhiba aciditatea gastrică timp de mai multe ore, asupra nivelurilor plasmatiche de posaconazol, dar poate să apară o scădere a biodisponibilității și, de aceea, dacă este posibil, trebuie evitată administrarea în asociere.

Efectele posaconazolului asupra altor medicamente:

Posaconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4. Administrarea concomitentă de posaconazol și substanțe substrat ale CYP3A4 poate duce la creșteri foarte mari ale expunerii la substanțe substrat ale CYP3A4, cum este exemplificat mai jos pentru tacrolimus, sirolimus, atazanavir și midazolam. Se recomandă precauție în timpul utilizării concomitente a posaconazolului cu substanțe substrat ale CYP3A4, administrate intravenos, și poate fi necesară reducerea dozei acestora. Dacă posaconazolul este utilizat concomitent cu substanțe substrat ale CYP3A4, administrate pe cale orală, și pentru care creșterea concentrațiilor plasmatiche poate fi asociată cu evenimente adverse grave, concentrațiile plasmatiche ale substanței substrat a CYP3A4 și/sau apariția de evenimente adverse trebuie monitorizate atent, iar doza ajustată în consecință. Câteva dintre studiile de interacțiune au fost efectuate la voluntari sănătoși la care s-a obținut o expunere mai mare la posaconazol comparativ cu pacienții la care s-a administrat aceeași doză. Este posibil ca efectul posaconazolului asupra substanțelor substrat ale CYP3A4 la pacienți să fie ceva mai mic decât cel observat la voluntarii sănătoși și este de așteptat să difere între pacienți datorită expunerii lor diferite la posaconazol. Efectul

administrării concomitente de posaconazol asupra concentrațiilor plasmatice ale substanțelor substrat ale CYP3A4, poate de asemenea să fie diferit la același pacient, dacă posaconazolul nu este administrat într-un mod strict standardizat în timpul meselor, având în vedere efectul important al alimentelor asupra expunerii la posaconazol (vezi pct. 5.2).

Terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină și chinidină (substraturi ale CYP3A4): Administrarea în asociere de posaconazol și terfenadină, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrină sau chinidină este contraindicată. Administrarea în asociere poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, conducând la alungirea intervalului QTc și, în cazuri rare, la apariția torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.3).

Alcaloizi din ergot: Posaconazol poate crește concentrația plasmatică a alcaloizilor din ergot (ergotamină și dihidroergotamină), ceea ce poate conduce la ergotism. Administrarea în asociere de posaconazol și alcaloizi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei metabolizați de către CYP3A4 (de exemplu simvastatină, lovastatină, și atorvastatină): Posaconazol poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei care sunt metabolizați de către CYP3A4. Tratamentul cu acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentrațiile plasmatice crescute au fost asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.3).

Alcaloizi din vinca: Posaconazol poate crește concentrația plasmatică a alcaloizilor din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină), ceea ce poate conduce la neurotoxicitate. De aceea, trebuie evitată administrarea în asociere de posaconazol și alcaloizi din vinca cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul. Totuși, dacă se administrează în asociere, se recomandă ajustarea dozei de alcaloizi din vinca.

Rifabutină: Posaconazol crește C_{max} și ASC ale rifabutinei cu 31 % și, respectiv 72 %. Trebuie evitată administrarea în asociere de posaconazol și rifabutină cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacient depășesc riscurile (vezi de asemenea informațiile de mai sus despre efectul rifabutinei asupra concentrațiilor plasmatice de posaconazol). În cazul administrării acestor medicamente în asociere, se recomandă monitorizarea atentă a hemogramei și a evenimentelor adverse care pot apărea în cazul creșterii concentrației plasmatice de rifabutină (de exemplu uveită).

Ciclosporina: La pacienții cu transplant cardiac, tratați cu doze fixe de ciclosporină, administrarea de 200 mg de posaconazol o dată pe zi a crescut concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei, necesitând reduceri ale dozei. În studii de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de evenimente adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate și un caz fatal de leucoencefalopatie, determinate de concentrațiile crescute de ciclosporină. În cazul inițierii tratamentului cu posaconazol la pacienții care primesc deja ciclosporină, doza de ciclosporină trebuie redusă (de exemplu la aproximativ trei sferturi din doza curentă). În continuare, pe parcursul administrării concomitente, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile sanguine de ciclosporină, iar în momentul întreruperii tratamentului cu posaconazol doza de ciclosporină trebuie ajustată după cum este necesar.

Tacrolimus: Posaconazol crește C_{max} și ASC ale tacrolimus (0,05 mg/kg greutate corporală doză unică) cu 121 % și, respectiv 358 %. În studiile de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de interacțiuni clinice semnificative, care au dus la internare sau/și întreruperea tratamentului cu posaconazol. La inițierea tratamentului cu posaconazol la pacienți care primesc deja tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). După aceea, concentrațiile plasmatice de tacrolimus trebuie să fie monitorizate cu atenție în timpul administrării în asociere și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie să fie ajustată, dacă este necesar.

Sirolimus: Administrarea de doze repetate de posaconazol (400 mg de două ori pe zi, timp de 16 zile) a crescut C_{max} și ASC ale sirolimus (doză unică de 2 mg) în medie de 6,7 ori și respectiv 8,9 ori (între 3,1 și 17,5 ori) la subiecții sănătoși. Nu se cunoaște efectul posaconazolului asupra sirolimus la pacienți, dar este de așteptat ca acesta să fie variabil datorită expunerii diferite la posaconazol a

pacienților. Administrarea concomitentă de posaconazol și sirolimus nu este recomandată și trebuie evitată ori de câte ori este posibil. În cazul în care se consideră că administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă ca doza de sirolimus să fie mult redusă în momentul inițierii tratamentului cu posaconazol și să se efectueze monitorizări foarte frecvente ale concentrațiilor maxime de sirolimus în sângele total. Concentrațiile plasmatice de sirolimus trebuie măsurate la începerea, în timpul administrării concomitente și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar dozele de sirolimus trebuie ajustate în consecință. Este de notat faptul că relația dintre concentrația plasmatică minimă și ASC ale sirolimus se modifică în timpul administrării concomitente cu posaconazol. Ca rezultat, concentrațiile plasmatice minime ale sirolimus, care în mod obișnuit sunt în limite terapeutice uzuale, pot ajunge la valori subterapeutice. De aceea, concentrațiile plasmatice minime care se găsesc în partea superioară a limitelor terapeutice uzuale vor fi monitorizate și întreaga atenție trebuie îndreptată asupra semnelor clinice și simptomelor, valorilor de laborator și biopsiei tisulare.

Inhibitorii proteazei HIV: Deoarece inhibitorii proteazei HIV sunt substanțe substrat ale CYP3A4 este de așteptat ca posaconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă pe cale orală de posaconazol (400 mg de două ori pe zi) și atazanavir (300 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecți sănătoși, C_{max} și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 2,6 ori și respectiv 3,7 ori (între 1,2 și 26 ori). După administrarea concomitentă pe cale orală de posaconazol (400 mg de două ori pe zi) și atazanavir și ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecții sănătoși, C_{max} și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 1,5 ori și respectiv 2,5 (între 0,9 și 4,1 ori). Adăugarea de posaconazol la tratamentul cu atazanavir sau la tratamentul cu atazanavir plus ritonavir, a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția evenimentelor adverse și a toxicității legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanțe substrat ale CYP3A4.

Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4: Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, posaconazolul (200 mg o dată pe zi, timp de 10 zile) a crescut expunerea (ASC) la midazolam i.v. (0,05 mg/kg) cu 83 %. În alt studiu la voluntari sănătoși, administrarea de doze repetate de posaconazol pe cale orală (200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a crescut C_{max} și ASC ale midazolam i.v. (0,4 mg doză unică) în medie de 1,3 ori și respectiv de 4,6 ori (între 1,7 și 6,4 ori); posaconazol 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile a crescut C_{max} și ASC ale midazolam i.v. de 1,6 ori și respectiv 6,2 ori (între 1,6 și 7,6 ori). Ambele doze de posaconazol au crescut C_{max} și ASC ale midazolam oral (2 mg într-o singură doză orală) de 2,2 ori și respectiv 4,5 ori. În plus, administrarea de posaconazol pe cale orală (200 mg sau 400 mg) a prelungit media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului de la aproximativ 3 - 4 ore la 8 - 10 ore în timpul administrării concomitente. Datorită riscului de sedare prelungită se recomandă luarea în considerare a ajustării dozei în timpul administrării de posaconazol concomitent cu orice benzodiazepină care este metabolizată de CYP3A4 (de exemplu midazolam, triazolam, alprazolam).

Blocante ale canalelor de calciu metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină): Se recomandă monitorizarea frecventă a evenimentelor adverse și a fenomenelor de toxicitate legate de blocantele canalelor de calciu în timpul administrării în asociere cu posaconazol. Poate să fie necesară ajustarea dozei de blocante ale canalelor de calciu.

Digoxină: Administrarea altor azoli a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină. De aceea, posaconazol poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, de aceea, aceasta trebuie să fie monitorizată la inițierea sau după întreruperea tratamentului cu posaconazol.

Sulfonilureice: La voluntarii sănătoși, glicemia a scăzut atunci când glipizida a fost administrată în asociere cu posaconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții diabetici.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea posaconazol la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Posaconazol nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Posaconazolul se excretă în lapte la femeile de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiată excreția posaconazolului în laptele uman. Alăptarea trebuie să fie întreruptă la inițierea tratamentului cu posaconazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele posaconazolului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța posaconazol a fost evaluată la > 2400 de pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvente reacții adverse au inclus greață, vărsături, febră și creșterea bilirubinei.

Tabel 2. Evenimente adverse legate de tratament (EALT) în funcție de sisteme și frecvență <i>Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)</i>	
Tulburări hematologice și limfatice Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	neutropenie trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie
Tulburări ale sistemului imunitar Mai puțin frecvente: Rare:	reacții alergice reacții de hipersensibilitate
Tulburări endocrine Rare:	insuficiență corticosuprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente: Mai puțin frecvente:	dezechilibre electrolitice, anorexie hiperglicemie
Tulburări psihice Rare:	tulburări psihice, depresie
Tulburări ale sistemului nervos Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	parestezii, amețeală, somnolență, cefalee convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă
Tulburări oculare Mai puțin frecvente: Rare:	vedere încețoșată diplopie, scotom
Tulburări acustice și vestibulare Rare:	afectarea auzului

Tulburări cardiace Mai puțin frecvente: Rare:	sindrom QT prelungit [§] , electrocardiogramă anormală [§] , palpitații torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
Tulburări vasculare Mai puțin frecvente: Rare:	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Rare:	hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită
Tulburări gastro-intestinale Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	vărsături, greață, durere abdominală, diaree, dispepsie, uscăciunea gurii, flatulență pancreatită hemoragii gastro-intestinale, ileus
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT) leziuni hepatocelulare*, hepatită, icter, hepatomegalie insuficiență hepatică, hepatită colestatică, coleastăz, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	erupție cutanată ulcerații bucale, alopecie sindrom Stevens Johnson, erupție veziculară
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Mai puțin frecvente:	lombalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului Mai puțin frecvente: Rare:	tulburări menstruale sâni dureroși
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	pirexie (febră), astenie, oboseală edem, durere, frisoane, stare de rău edem lingual, edem facial
Investigații diagnostice Mai puțin frecvente:	modificarea concentrațiilor medicamentului

Vezi punctul 4.4

* În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate leziuni hepatice severe cu evoluție letală (vezi pct.4.4)

4.9 Supradozaj

În timpul studiilor clinice, pacienții care au primit doze de posaconazol de până la 1600 mg/zi au prezentat aceleași reacții adverse ca cele raportate la pacienții care au primit doze mai mici. S-a raportat supradozajul accidental la un pacient care a luat 1200 mg de două ori pe zi timp de 3 zile. Investigatorul nu a înregistrat nici o reacție adversă.

Posaconazolul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic - derivați de triazol, codul ATC: J02A C04.

Mecanism de acțiune

Posaconazol inhibă enzima lanosterol 14 α -demetilază (CYP51), care catalizează o etapă esențială în biosinteza ergosterolului.

Microbiologie

S-a demonstrat *in vitro* faptul că posaconazol este activ împotriva următoarelor microorganisme: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, și specii de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* și *Rhizopus*. Datele de microbiologie sugerează că posaconazolul este activ împotriva *Rhizomucor*, *Mucor*, și *Rhizopus*, însă în prezent sunt prea puține date clinice pentru evaluarea eficacității posaconazolului împotriva acestor agenți cauzali.

Rezistență

În clinică s-au identificat sușe cu susceptibilitate scăzută la posaconazol. Mecanismul principal de rezistență este acela de achiziție a unei substituții la nivelul proteinei țintă, CYP51.

Asocierea cu alte antifungice

Utilizarea de asocieri de medicamente antifungice nu trebuie să scadă nici eficacitatea posaconazolului nici pe cea a celorlalte antifungice; totuși, nu există dovezi clinice care să ateste că tratamentul asociat furnizează un beneficiu suplimentar.

Interrelații farmacocinetică/farmacodinamică:

S-a observat o corelație între expunerea totală la medicament raportată la CMI (ASC/CMI) și rezultatul clinic. Raportul critic la subiecții cu infecție cu *Aspergillus* a fost ~200. La pacienții infectați cu *Aspergillus* este deosebit de important să se asigure realizarea concentrațiilor plasmatiche maxime (vezi pct. 4.2 și 5.2 despre dozajul recomandat și efectul alimentelor asupra absorbției).

Experiența clinică

Aspergiloza invazivă

Într-un studiu non-comparativ al terapiei de salvare a fost evaluată administrarea pe cale orală a unei doze de posaconazol de 800 mg/zi divizată în mai multe prize pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienți cu boală refractară la amfotericina B (incluzând formele farmaceutice liposomale) sau itraconazol sau la pacienți care nu au tolerat aceste medicamente. Rezultatele clinice au fost comparate cu cele de la un grup de control extern constituit în urma analizei retrospective a fișelor medicale. Grupul de control extern a inclus 86 pacienți tratați cu medicamente disponibile (cele menționate mai sus) în majoritatea cazurilor în același timp și în același centru ca pacienții tratați cu posaconazol. Majoritatea cazurilor de aspergiloză au fost considerate refractare la tratamentul anterior în ambele grupuri, atât în cel cu posaconazol (88 %) cât și în grupul de control extern (79 %).

După cum se prezintă în Tabelul 3, s-a observat un răspuns pozitiv (rezoluție completă sau parțială) la sfârșitul tratamentului a fost observat la 42 % dintre pacienții tratați cu posaconazol comparativ, cu 26 % dintre pacienții din lotul de control extern. Totuși, acesta nu a fost un studiu randomizat, controlat, prospectiv și, de aceea, toate comparațiile cu grupul de control extern trebuie evaluate cu precauție.

Tabel 3. Eficacitatea globală a posaconazol la sfârșitul tratamentului pentru aspergiloză invazivă în comparație cu grupul de control extern

	Posaconazol	Grup de control extern
Răspuns global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Rata de succes pe specii Toate speciile de <i>Aspergillus</i> confirmate micologic. ¹		
<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 %)

Specii de *Fusarium*: 11 din 24 pacienți cu fusarioză diagnosticată sau probabilă au fost tratați cu succes cu posaconazol 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pe o perioadă medie de 124 zile până la 212 zile. Din optsprezece pacienți care nu au tolerat sau au avut infecții refractare la amfotericina B sau itraconazol, șapte pacienți au fost clasificați ca responsivi.

Cromoblastomicoză/Micetom: 9 din 11 pacienți au fost tratați cu succes cu posaconazol 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pentru o perioadă medie de 268 zile până la 377 zile. Cinci dintre aceștia au avut cromoblastomicoză determinată de *Fonsecaea pedrosoi*, iar 4 au fost diagnosticați cu micetom, în majoritate determinat de specii de *Madurella*.

Coccidioidomicoză: 11 din 16 pacienți au fost tratați cu succes (la sfârșitul tratamentului rezoluție completă sau parțială a semnelor și simptomelor prezentate la momentul inițial) cu posaconazol 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pentru o perioadă medie de 296 zile până la 460 zile.

Tratamentul candidozelor oro-faringiene (COF) sensibile la azoli

A fost efectuat un studiu controlat, randomizat, cu evaluator orb la pacienții cu infecție HIV cu candidoză oro-faringiană sensibilă la azoli (de la majoritatea pacienților din studiu se izolase *C. albicans* la momentul inițial). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de rata de

¹ Inclusiv alte specii mai puțin frecvente sau specii necunoscute

succes clinic (definit ca vindecare sau ameliorare) după 14 zile de tratament. Pacienții au fost tratați cu suspensie orală de posaconazol sau de fluconazol (atât posaconazolul cât și fluconazolul au fost administrate după cum urmează: 100 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmat de 100 mg o dată pe zi timp de 13 zile).

Ratele de răspuns clinic din acest studiu sunt prezentate mai jos, în Tabelul 4.

S-a demonstrat că posaconazolul este non-inferior fluconazolului în ceea ce privește rata de succes clinic în Ziua 14, precum și la 4 săptămâni de la finalul tratamentului.

Tabel 4. Ratele de succes clinic în candidoza oro-faringiană

Criteriul de evaluare	Posaconazol	Fluconazol
Rata de succes clinic în Ziua 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Rata de succes clinic la 4 săptămâni după terminarea tratamentului	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Rata de succes clinic a fost definită ca numărul de cazuri evaluate ca având un răspuns clinic (vindecare sau ameliorare) împărțit la numărul total de cazuri eligibile pentru analiză.

Profilaxia infecțiilor fungice sistemice (IFS) (Studiile 316 și 1899)

Au fost efectuate două studii de profilaxie controlate, randomizate la pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor fungice sistemice.

Studiul 316 este un studiu randomizat, dublu orb cu suspensie orală de posaconazol (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu capsule de fluconazol (400 mg o dată pe zi) la primitorii unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu boală grea contra gazdă (BGCG). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de incidența IFS dovedite/probabile la 16 săptămâni după randomizare, stabilită de un grup orb independent de experți externi. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost reprezentat de incidența IFS dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63 %]) pacienților incluși aveau BGCG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5 %]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 zile în cazul posaconazolului și de 77 zile în cazul fluconazolului.

Studiul 1899 este un studiu randomizat, cu evaluator orb, cu posaconazol suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu fluconazol suspensie (400 mg o dată pe zi) sau cu itraconazol soluție orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienți cu neutropenie, care au primit chimioterapie citotoxică pentru leucemie mielocitară acută sau pentru sindroame mielodisplazice. Criteriul principal de evaluare a eficienței a fost reprezentat de incidența IFS dovedite/probabile, determinată de un grup orb independent de experți externi, în timpul perioadei de tratament. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost incidența IFS dovedite/probabile la 100 zile după randomizare. Un diagnostic recent de leucemie mielocitară acută a fost cea mai frecventă afecțiune subiacentă (435/602, [72 %]). Durata medie de tratament a fost de 29 zile în cazul posaconazolului și de 25 zile în cazul fluconazolului/itraconazolului.

În ambele studii de profilaxie, aspergiloza a fost cea mai frecventă suprainfecție. Vezi Tabelele 5 și 6 pentru rezultate din ambele studii. Au existat mai puține suprainfecții cu *Aspergillus* la pacienții care au primit profilaxie cu posaconazol comparativ cu pacienții de control.

Tabel 5. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecțiilor fungice sistemice.

Studiu	Posaconazol	Control ^a	Valoarea-P
Procentul (%) de pacienți cu IFS dovedite/probabile			
Perioada de tratament^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^c	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixed-time period^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031

316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740
------------------	------------	------------	--------

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile.

c: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul inițial până la 111 zile de la momentul inițial.

d: Toți randomizați

e: Toți tratați

Tabel 6. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecțiilor fungice sistemice

Studiu	Posaconazol	Control ^a	
Procentul (%) de pacienți cu aspergiloză dovedită/probabilă			
Perioada de tratament^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Perioada cu durată fixă^c			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.

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

b. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile.

c. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul inițial până la 111 zile de la momentul inițial.

d. Toți randomizați

e. Toți tratați

În Studiul 1899, s-a înregistrat o scădere semnificativă a mortalității de toate cauzele în favoarea posaconazolului [POS 49/304 (16 %) față de FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, probabilitatea de supraviețuire până la 100 zile după randomizare a fost semnificativ mai mare în cazul celor care au primit posaconazol; acest beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea a fost demonstrat și când analiza a luat în considerare toate cauzele de deces (P=0,0354), precum și decesele legate de IFS (P=0,0209).

În Studiul 316, mortalitatea globală a fost similară (POS, 25 %; FLU, 28 %); cu toate acestea, procentul de decese legate de IFS a fost semnificativ mai scăzut în lotul cu POS (4/301) comparativ cu lotul cu FLU (12/299; P= 0,0413).

Utilizarea la copii

Șaisprezece pacienți cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani au fost tratați cu 800 mg/zi în cadrul unui studiu pentru infecții fungice sistemice. Pe baza datelor disponibile de la acești 16 copii, profilul de siguranță pare să fie similar cu cel de la pacienții cu vârsta ≥ 18 ani.

În plus, doisprezece pacienți cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani au primit 600 mg/zi pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice (Studiile 316 și 1899). Profilul de siguranță la acești pacienți cu vârsta < 18 ani pare să fie similar cu profilul de siguranță de la adulți. Pe baza datelor de farmacocinetice de la acești 10 copii, profilul farmacocinetic pare să fie similar cu cel al pacienților cu vârsta ≥ 18 ani.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la copiii cu vârsta sub 18 ani.

Evaluarea electrocardiografică

Numeroase ECG-uri s-au efectuat la momente de timp stabilite, timp de 12 ore înainte și în timpul administrării de posaconazol (400 mg de două ori pe zi, cu mese bogate în lipide) la 173 voluntari sănătoși, bărbați și femei, cu vârsta cuprinsă între 18 și 85 ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) față de momentul inițial.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Posaconazol se absoarbe într-un t_{max} mediu de ~ 3 ore (la pacienții care se alimentează). Farmacocinetica posaconazol este liniară după administrarea unei doze unice sau a unor doze multiple de până la 800 mg, în timpul unei mese bogate în lipide. Nu s-a observat creșterea suplimentară a expunerii în cazul administrării de doze zilnice mai mari de 800 mg la pacienți sau voluntari sănătoși. În repaus alimentar, ASC crește mai puțin în raport cu dozele peste 200 mg. La voluntari sănătoși, aflați în repaus alimentar, divizarea dozei zilnice totale (800 mg) în patru prize zilnice a 200 mg comparativ cu două prize zilnice a 400 mg, s-a dovedit a crește expunerea posaconazolului cu 58 % după 48 ore.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale la voluntarii sănătoși

ASC a posaconazol este aproximativ de 2,6 ori mai mare în cazul administrării în timpul unei mese cu puține lipide sau cu un supliment nutrițional (14 grame de grăsimi) și de 4 ori mai mare în cazul administrării în timpul unei mese bogate în lipide (~ 50 grame de grăsimi) față de administrarea sa în repaus alimentar. Posaconazol trebuie să fie administrat în timpul mesei sau cu un supliment nutritiv (vezi pct. 4.2).

Distribuția

Posaconazol este absorbit lent și eliminat lent, are un volum aparent de distribuție mare (1.774 litri) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (> 98 %), predominant de albumina serică.

Metabolizare

Posaconazol nu are metaboliți circulanți importanți și este puțin probabil ca inhibitorii ai enzimelor CYP450 să modifice concentrațiile acestuia. Dintre metaboliții circulanți ai posaconazolului, majoritatea sunt glucuronid conjugați și doar o mică parte metaboliți oxidați (prin intermediul CYP450). Metaboliții eliminați în urină și scaun reprezintă aproximativ 17 % din doza radiomarcată administrată.

Eliminare

Posaconazol se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică mediu ($t_{1/2}$) de 35 ore (între 20 și 66 ore). După administrarea de posaconazol marcat cu ^{14}C , radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77 % din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66 % din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14 % din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2 % din doza radiomarcată este compusul de bază). Starea la echilibru este atinsă după administrarea timp de 7-10 zile de doze multiple.

Farmacocinetica la categorii speciale de pacienți

Copii (< 18 ani)

După administrarea a 800 mg posaconazol pe zi divizat în mai multe prize pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice, concentrațiile plasmatică medii minime la 12 pacienți cu vârste între 8 și 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentrațiilor de la 194 pacienți cu vârste între 18 și 64 de ani (817 ng/ml). Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru copii cu vârsta sub 8 ani. În mod similar, în studiile privind profilaxia, concentrația medie de posaconazol (C_{med}) la echilibru de la zece adolescenți (cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani) a fost în medie comparabilă cu C_{med} de la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani).

Sex

Farmacocinetica posaconazolului este comparabilă la bărbați și femei.

Vârstnici (≥ 65 ani)

La subiecții vârstnici (24 subiecți cu vârsta ≥ 65 ani) a fost observată o creștere a C_{max} (26 %) și a ASC (29 %) față de subiecții mai tineri (24 subiecți cu vârste între 18 și 45 ani). Cu toate acestea, în studiile de eficacitate clinică, profilul de siguranță al posaconazolului a fost similar în cazul pacienților tineri și al celor vârstnici.

Rasă

La subiecții de rasă neagră s-a înregistrat o ușoară scădere (16 %) a ASC și C_{max} a posaconazolului față de subiecții de rasă caucasiană. Totuși, profilul de siguranță a posaconazolului a fost similar la subiecții de rasă neagră și caucasiană.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice, nu s-a înregistrat nici o modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară-moderată ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²); de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), ASC a posaconazolului a fost înalt variabilă [> 96 % CV (coeficient de variabilitate)] comparativ cu alte grupuri de pacienți cu insuficiență renală [< 40 % CV]. Totuși, deoarece posaconazolul nu se elimină în mod semnificativ pe cale renală, nu este de așteptat o modificare a farmacocineticii posaconazolului în caz de insuficiență renală severă și nu se recomandă ajustarea dozei. Posaconazolul nu este eliminat prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu pe un număr mic de subiecți ($n=12$) care aveau insuficiență hepatică, s-a observat o creștere a expunerii asociată cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică (26,6; 35,3 și 46,1 ore pentru grupurile cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și respectiv severă, comparativ cu 22,1 ore la subiecții cu funcție hepatică normală). Se estimează o creștere de aproximativ 2 ori a ASC la starea de echilibru la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Datorită datelor limitate de farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică, posaconazolul trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică gravă, deoarece creșterea timpului de înjumătățire plasmatică poate conduce la creșterea expunerii.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca și în cazul altor medicamente antifungice din clasa azoli, în studii de toxicitate cu doze repetate de posaconazol s-au observat efecte legate de inhibarea sintezei de hormoni steroizi. În studii de toxicitate la șobolani și câini s-au observat efecte de supresie a corticosuprarenalei la expuneri egale sau mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii care au primit medicamentul timp de ≥ 3 luni, la expuneri sistemice mai mici decât cele obținute la doze terapeutice la om. Aceste date nu au fost confirmate la maimuțele care au primit tratament timp de un an. În studii de neurotoxicitate de 12 luni la câini și maimuțe, nu s-au observat efecte funcționale asupra sistemului nervos central sau periferic la expuneri sistemice mai mari decât cele atinse la doze terapeutice.

În studiul de 2 ani la șobolani s-au observat dilatarea și obstrucția alveolelor. Aceste date nu indică neapărat un potențial de modificări funcționale la om.

Într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la maimuțe la expuneri sistemice de 4,6 ori mai mari decât cele obținute la doze terapeutice la om nu s-au evidențiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT și QTc. Ecocardiografia nu a evidențiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la șobolani, la expuneri sistemice de 1,4 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori

creștute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mmHg) la șobolani și maimuțe la expuneri sistemice de 1,4 și respectiv 4,6 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice.

S-au efectuat studii de toxicitate reproductivă și de dezvoltare peri- și postnatală la șobolani. Pentru expuneri mai mici decât cele obținute la om la doze terapeutice, posaconazol a produs modificări și malformații scheletale, distocie, creșterea duratei de gestație, reducerea mărimii medii a puilor și a viabilității postnatale. La iepuri, posaconazol a fost embriotoxic la expuneri mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. Ca și în cazul altor antifungice din clasa azoli, aceste efecte asupra funcției reproductive au fost considerate a fi în relație cu influența tratamentului asupra steroidogenezei.

Posaconazol nu a prezentat genotoxicitate în studiile *in vitro* și *in vivo*. Studiile de carcinogenicitate nu au evidențiat riscuri speciale pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80
Simeticonă
Benzoat de sodiu (E211)
Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Glicerol
Gumă xantan
Glucoză lichidă
Dioxid de titan (E171)
Aromă artificială de cireșe conținând alcool benzilic și propilenglicol
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul sigilat: 2 ani

După prima deschidere a flaconului: 4 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 123 ml (sticlă brună tip IV) care conține 105 ml suspensie orală, închis cu capac din plastic prevăzut cu sistem de sigurață pentru copii (polipropilen) și o linguriță dozatoare (polistiren) cu 2 gradatii: 2,5 ml și 5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/321/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

25 Octombrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I. Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal numai este autorizat

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON (CUTIA DE CARTON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie orală
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și glucoză lichidă.
Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon a 105 ml suspensie orală
Linguriță dozatoare

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Orice medicament rămas neutilizat după patru săptămâni de la deschiderea flaconului trebuie aruncat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/321/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Posaconazole SP

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON (ETICHETA DE FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie orală
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și glucoză lichidă.
Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon a 105 ml suspensie orală
Linguriță dozatoare

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Orice medicament rămas neutilizat după patru săptămâni de la deschiderea flaconului trebuie aruncat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/321/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensie orală posaconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Posaconazole SP și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Posaconazole SP
3. Cum să utilizați Posaconazole SP
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Posaconazole SP
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE POSACONAZOLE SP ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Posaconazole SP aparține unui grup de medicamente denumite antifungice (antimicotice) de tip triazol. Aceste medicamente sunt utilizate pentru prevenirea și tratarea unei varietăți largi de infecții fungice. Posaconazole SP acționează prin omorârea sau oprirea dezvoltării unor tipuri de ciuperci (fungi) care pot determina infecții la om.

Posaconazole SP poate fi utilizat pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice grave la adulți:

- Infecții determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamente antifungice ca amfotericină B sau itraconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- Infecții determinate de fungi din familia *Fusarium* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu amfotericină B sau când tratamentul cu amfotericină B a trebuit să fie oprit;
- Infecții determinate de fungi care produc boli cum ar fi cromoblastomicoza și micetomul care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu itraconazol sau când tratamentul cu itraconazol a trebuit să fie oprit;
- Infecții determinate de fungi numite *Coccidioides* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu unul sau mai multe dintre următoarele medicamente: amfotericină B, itraconazol sau fluconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- Infecțiile din regiunea cavității bucale și gâtului (cunoscute sub denumirea de “candidoze”) provocate de ciuperci numite *Candida*, care sunt infecții inițiale.

Posaconazole SP poate fi utilizat pentru prevenirea infecțiilor fungice la pacienții cu sistem imunitar slăbit din cauza altor medicamente sau boli.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI POSACONAZOLE SP

Nu utilizați Posaconazole SP:

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale Posaconazole SP.
- Dacă luați medicamente care conțin alcaloizi din ergot (utilizați pentru tratarea migrenelor). Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente, ceea ce poate duce la reducerea severă a fluxului sanguin în anumite părți ale organismului și la lezarea țesuturilor.
- Dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente, ceea ce poate duce la tulburări grave ale ritmului inimii (cardiac):
 - terfenadină (utilizată pentru tratarea alergiilor)
 - astemizol (utilizat pentru tratarea alergiilor)
 - cisapridă (utilizată pentru tratarea bolilor de stomac)
 - pimozidă (utilizată pentru tratarea simptomelor bolii Tourette)
 - halofantrină (utilizată pentru tratarea malariei)
 - chinidină (utilizată pentru tratarea anomaliilor de ritm cardiac)
- Dacă luați simvastatină, lovastatină, atorvastatină sau medicamente similare (numite inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau statine) care sunt utilizate pentru tratamentul concentrațiilor mari de colesterol din sânge.

Vă rugăm să consultați secțiunea “Utilizarea altor medicamente” pentru informații despre alte medicamente care pot interacționa cu Posaconazole SP.

Aveți grijă deosebită când utilizați Posaconazole SP

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza orice medicament. Pe lângă medicamentele enumerate mai sus, care nu trebuie luate împreună cu posaconazol din cauza riscului de apariție a tulburărilor de ritm cardiac, există și alte medicamente care prezintă risc de tulburări de ritm, care se pot accentua când sunt administrate în asociere cu posaconazol. Vă rugăm să informați medicul dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le utilizați (eliberate cu sau fără rețetă).

Spuneți medicului dumneavoastră:

- Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la alte medicamente din familia azoli sau triazoli. Printre acestea sunt ketoconazol, fluconazol, itraconazol și voriconazol.
- Dacă aveți sau ați avut afecțiuni hepatice. Este posibil să fie nevoie să efectuați analize speciale de sânge în timp ce utilizați Posaconazole SP.
- Dacă prezentați afecțiuni renale și luați medicamente care afectează rinichii.
- Dacă prezentați diaree sau vărsături severe, deoarece aceste afecțiuni pot limita eficacitatea Posaconazole SP.
- Dacă vi s-a spus vreodată că suferiți de oricare dintre următoarele afecțiuni:
 - O anomalie a electrocardiografei (ECG) care constă în alungirea intervalului QTc
 - Slăbiciune a mușchiului inimii (cardiac) sau insuficiență cardiacă
 - Bătăi cardiace (ale inimii) cu frecvență foarte mică
 - Orice tulburare de ritm cardiac
 - Orice tulburare a concentrațiilor de potasiu, magneziu sau calciu din sânge.

Vă rugăm să țineți seama de faptul că Posaconazole SP se administrează doar la adulți (cu vârstă peste 18 ani).

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Vă rugăm să consultați lista de mai sus cu medicamente care nu trebuie utilizate în timpul tratamentului cu Posaconazole SP.

Există medicamente care uneori pot fi administrate în timp ce utilizați Posaconazole SP dar este necesară precauție.

Anumite medicamente pot crește (posibil crescând riscul de reacții adverse) sau diminua (posibil determinând lipsă de eficacitate) concentrațiile plasmatice de posaconazol.

Medicamentele care pot scădea concentrațiile plasmatice de posaconazol sunt:

- Rifabutină și rifampicină (utilizate în tratamentul anumitor infecții). Dacă sunteți deja tratat cu rifabutină, trebuie să vi se monitorizeze hemograma și să se urmărească apariția unor posibile reacții adverse ale rifabutinei.
- Unele medicamente utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor, cum ar fi fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, primidona.
- Efavirenz, care este utilizat pentru tratarea infecției HIV.
- Medicamentele utilizate pentru scăderea acidității gastrice cum ar fi cimetidina și ranitidina sau omeprazolul și medicamente similare, denumite inhibitori ai pompei de protoni.

Posaconazole SP poate crește (crescând eventual riscul de reacții adverse) concentrațiile plasmatice ale altor medicamente. Acestea includ:

- Vincristina, vinblastina și alți alcaloizi din vinca (utilizați în tratamentul cancerului)
- Ciclosporina (utilizată în chirurgia de transplant)
- Tacrolimus și sirolimus (utilizați în chirurgia de transplant)
- Rifabutină (utilizată în tratamentul anumitor infecții)
- Medicamente utilizate în tratamentul infecției HIV numite inhibitori de proteaze (incluzând lopinavir și atazanavir, care sunt administrați cu ritonavir) și inhibitori nonnucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)
- Midazolam, triazolam, alprazolam și medicamente similare numite benzodiazepine (utilizate ca sedative sau relaxante musculare)
- Diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină și medicamente similare numite blocante ale canalelor de calciu (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale crescute)
- Digoxină (utilizată în tratamentul insuficienței cardiace)
- Sulfonilureice ca de exemplu glicipizida (utilizată în tratamentul concentrațiilor mari ale zahărului din sânge).

Utilizarea Posaconazole SP cu alimente și băuturi

Fiecare doză de Posaconazole SP trebuie luată cu alimente sau cu un supliment nutrițional dacă nu puteți tolera alimentele pentru creșterea absorbției după administrare pe cale orală. Pentru informații suplimentare despre cum să luați suspensia consultați secțiunea 3 a acestui prospect.

Sarcina și alăptarea

Înainte de a începe să utilizați Posaconazole SP spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că sunteți însărcinată. Nu utilizați Posaconazole SP în timpul sarcinii decât dacă acest lucru v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră. Dacă sunteți o femeie la vârsta fertilă, în timpul tratamentului cu Posaconazole SP trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace. Dacă rămâneți însărcinată în timp ce vi se administrează Posaconazole SP, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timp ce vi se administrează Posaconazole SP.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există date în legătură cu efectul Posaconazole SP asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați efecte precum somnolența sau vederea încețoșată care vă pot produce probleme la conducerea vehiculelor și folosirea de utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Posaconazole SP

Posaconazole SP conține aproximativ 1,75 g glucoză în 5 ml suspensie. Acest medicament nu trebuie utilizat dacă aveți o boală numită malabsorbție de glucoză-galactoză și dacă, din orice motiv, această cantitate de glucoză trebuie luată și ea în calcul, trebuie să vă supravegheați aportul de zahăr.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP trebuie să fie administrat așa cum vi l-a prescris medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza răspunsul la tratament și starea dumneavoastră pentru a stabili cât timp este necesară administrarea Posaconazole SP și dacă este necesară ajustarea dozei dumneavoastră zilnice.

Indicație	Doză
Tratamentul infecțiilor fungice refractare	Luați 400 mg (două lingurițe de 5 ml) de suspensie de două ori pe zi cu alimente sau cu un supliment nutrițional dacă nu puteți tolera alimentele. Dacă nu puteți mânca sau lua suplimente nutriționale, medicul dumneavoastră vă va recomanda să luați 200 mg (o linguriță de 5 ml) de patru ori pe zi.
Tratamentul inițial al candidozelor	În prima zi de tratament luați 200 mg (o linguriță de 5 ml) o dată. După prima zi, luați 100 mg (2,5 ml) o dată pe zi cu alimente sau cu un supliment nutrițional dacă nu puteți tolera alimentele.
Prevenirea infecțiilor fungice grave	Luați 200 mg (o linguriță de 5 ml) de trei ori pe zi cu alimente sau cu un supliment nutrițional dacă nu puteți tolera alimentele.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Posaconazole SP

Dacă vă temeți că ați utilizat o doză prea mare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sanitar.

Dacă uitați să utilizați Posaconazole SP

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce v-ați amintit și apoi continuați tratamentul în mod obișnuit. Totuși, dacă v-ați amintit aproape de momentul administrării dozei următoare, luați doza la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Posaconazole SP poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse frecvente (care apar la cel puțin 1 din 100 pacienți) sunt:

Durere de cap, amețeli, senzație de amorțeală sau furnicături
Somnolență
Greață (senzație sau stare de rău), scăderea poftei de mâncare, dureri la nivelul stomacului, diaree, stomac deranjat, vărsături, gaze, uscăciune a gurii
Anomalii ale testelor funcționale hepatice
Erupții cutanate
Stare de slăbiciune, oboseală
Scăderea numărului de celule sanguine albe din sânge (care poate crește riscul de infecții)
Febră
Valori anormale ale sărurilor din sânge.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (care apar la cel puțin 1 din 1000 pacienți) sunt:

Anemie, scăderea numărului de celule numite trombocite care participă la coagularea sângelui, scăderea numărului unor tipuri de celule sanguine albe, creșterea ganglionilor limfatici
Reacții alergice
Creșterea glicemiei
Tulburări de sensibilitate și motorii, tremor, crize convulsive
Tulburări ale ritmului cardiac incluzând ritm cardiac foarte rapid (palpitații), anomalii ale testelor cardiace (cum ar fi ECG-uri care evidențiază ritmul cardiac)
Hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială
Inflamație a pancreasului
Inflamație a ficatului, leziuni hepatice, icter (colorarea în galben a pielii sau a ochilor)
Tulburări ale funcției renale, insuficiența renală
Tulburări menstruale
Vedere încetoșată
Pierdere părului, prurit
Ulcere ale cavității bucale
Frisoane, senzație generală de rău sau de slăbiciune
Dureri difuze la nivelul corpului, inclusiv la nivelul mușchilor și articulațiilor, durere lombară
Retenție de lichide, modificarea concentrațiilor de medicamente.

Reacțiile adverse rare (care apar la cel puțin 1 din 10000 pacienți) sunt:

Pneumonie și alte leziuni pulmonare
Scăderea numărului tuturor celulelor sanguine, tulburări de coagulare a sângelui, hemoragii
Reacții alergice severe, inclusiv erupție veziculară răspândită pe tot corpul și descumarea pielii
Funcționare deficitară a glandei corticosuprenale
Alterarea funcției cerebrale, leșin
Schimbări bruște ale comportamentului, probleme de gândire sau de vorbire
Durere, slăbiciune, amorțeli sau furnicături la nivelul mâinilor sau picioarelor
Depresie
Vedere dublă, un punct orb sau întunecat în câmpul vizual
Probleme cu auzul
Insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, tulburări ale ritmului cardiac
Accident vascular cerebral, cheaguri de sânge în creier, membre sau plămâni
Hemoragii intestinale
Inflamație sau insuficiență hepatică, rar determinând deces
Creșterea volumului atât a ficatului cât și a splinei, sensibilitate dureroasă a ficatului
Erupție veziculară, pete violete mari la nivelul pielii cauzate de sângerări subcutanate
Inflamație a rinichilor

Sâni dureroși
Edem al feței sau limbii.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ POSACONAZOLE SP

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se congela.

Nu utilizați Posaconazole SP după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După patru săptămâni de la prima deschidere a flaconului nu trebuie să utilizați nici un rest de suspensie rămasă în flacon. Vă rugăm să înapoiți farmacistului dumneavoastră orice flacon care mai conține un rest de suspensie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Posaconazole SP

- Substanța activă din Posaconazole SP suspensie orală este posaconazol. Fiecare mililitru de suspensie orală conține 40 miligrame de posaconazol.
- Celelalte componente ale suspensiei orale sunt polisorbit 80, simeticonă, benzoat de sodiu (E211), citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, glicerol, gumă xantan, glucoză lichidă, dioxid de titan (E171), aromă artificială de cireșe conținând alcool benzilic și propilenglicol, și apă purificată.

Cum arată Posaconazole SP și conținutul ambalajului

Posaconazole SP este o suspensie orală, de culoare albă, cu aromă de cireșe, ambalată în flacoane din sticlă de culoare brună a 105 ml suspensie orală. Fiecare flacon este furnizat împreună cu o linguriță dozatoare pentru măsurarea dozelor de 2,5 și 5 ml de suspensie orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Producătorul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

Șos. București-Ploiești, nr. 19-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Ireland

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

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

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>