

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

*Medicamento con autorización anulada*

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensión oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de posaconazol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión oral  
Suspensión blanca

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Posaconazole SP está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en adultos (ver sección 5.1):

- Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, o en pacientes que son intolerantes a anfotericina B;
- Cromoblastomicosis y micetoma en pacientes con enfermedad resistente a itraconazol, o en pacientes que son intolerantes a itraconazol;
- Coccidioidomicosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o en pacientes que son intolerantes a estos medicamentos;
- Candidiasis orofaríngea: como terapia de primera línea en pacientes que presentan enfermedad grave o que están inmunodeprimidos, en los que se espera que la respuesta a la terapia tópica sea insuficiente.

La resistencia se define como la progresión de la infección o la ausencia de mejoría después de un mínimo de 7 días de dosis terapéuticas previas de terapia antifúngica eficaz.

Posaconazole SP está también indicado en la profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en los siguientes pacientes:

- Pacientes que estén recibiendo quimioterapia de remisión-inducción para leucemia mieloide aguda (LMA) o síndromes mielodisplásicos (SMD), que se espera desarrollen neutropenia prolongada y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas;
- Receptores de trasplante progenitor hematopoyético (TPH) que están recibiendo dosis altas de terapia inmunosupresora para la enfermedad injerto contra huésped, y que presentan alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de infecciones fúngicas o en tratamiento de apoyo en pacientes de alto riesgo para los que está indicado posaconazol como profilaxis.

La posología recomendada se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Dosis recomendada en función de la indicación

<b>Indicación</b>	<b>Dosis y duración de la terapia</b>
Infecciones Fúngicas Invasivas (IFI) Refractarias/Pacientes con IFI intolerantes a otros tratamientos	400 mg (10 ml) dos veces al día. En pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento alimenticio, Posaconazole SP debe administrarse a una dosis de 200 mg (5 ml) cuatro veces al día. La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica.
Candidiasis Orofaringea	Dosis de “carga” de 200 mg (5 ml) una vez al día, el primer día, luego 100 mg (2,5 ml) una vez al día durante 13 días. Cada dosis de Posaconazole SP debe administrarse con una comida, o con un suplemento alimenticio en pacientes que no pueden tolerar comida para aumentar la absorción oral y para garantizar una exposición adecuada.
Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas	200 mg (5 ml) tres veces al día. Cada dosis de Posaconazole SP debe administrarse con una comida, o con un suplemento alimenticio en pacientes que no pueden tolerar comida para aumentar la absorción oral y para garantizar una exposición adecuada. La duración del tratamiento se basa en la recuperación de la neutropenia o de la inmunosupresión. En pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con Posaconazole SP debe empezar varios días antes de la fecha prevista de la aparición de la neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos supere 500 células por mm <sup>3</sup> .

Los datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción gastrointestinal grave (como diarrea grave) son limitados. Los pacientes con vómitos o diarrea grave deben ser controlados cuidadosamente para obtener resultados en infecciones fúngicas.

La suspensión oral tiene que agitarse bien antes de su utilización.

Uso en insuficiencia renal: no se espera un efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de posaconazol, y no se recomienda ningún ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Uso en insuficiencia hepática: los datos farmacocinéticos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, no puede hacerse ninguna recomendación de ajuste de la dosis. En el pequeño número de sujetos estudiados con insuficiencia hepática, hubo un aumento en la exposición y en la semivida, debido a la disminución de la función hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso en niños: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de posaconazol en pacientes menores de 18 años de edad (ver sección 5.1 y 5.2).

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con alcaloides del ergot (ver sección 4.5).

Administración simultánea con los sustratos del CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina, dado que esto puede dar como resultado un aumento en las concentraciones

plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 4.5).

Administración concomitante con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina, lovastatina y atorvastatina (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad: no hay información relativa a la sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antifúngicos azoles. Posaconazole SP debe prescribirse con precaución a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: se han notificado reacciones hepáticas (por ejemplo elevaciones, de leves a moderadas, de ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y/o hepatitis clínica) durante el tratamiento con posaconazol. Las pruebas de función hepática elevadas fueron generalmente reversibles al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin la interrupción del tratamiento. Raramente se han notificado reacciones hepáticas más graves que podrían provocar la muerte.

Posaconazol debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática grave. En estos pacientes, la semivida prolongada de eliminación puede dar lugar a un aumento en la exposición.

Monitorización de la función hepática: los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con Posaconazole SP deben ser monitorizados rutinariamente para vigilar el desarrollo de un daño hepático más grave. La atención al paciente debería incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente, pruebas de función hepática y de bilirrubina). Debería considerarse la suspensión de Posaconazole SP si los signos y síntomas clínicos son indicativos del desarrollo de una enfermedad hepática.

Prolongación del intervalo QTc: algunos azoles se han relacionado con una prolongación del intervalo QTc. Posaconazole SP no debe administrarse con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 y que prolonguen el intervalo QTc (ver secciones 4.3 y 4.5). Posaconazole SP debe administrarse con precaución a pacientes con dolencias proarrítmicas tales como:

- Prolongación congénita o adquirida del intervalo QTc
- Cardiomiopatía, especialmente en presencia de fallo cardíaco
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas preexistentes
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc (distintos a los mencionados en la sección 4.3).

Los desequilibrios electrolíticos, especialmente aquellos que afectan a los niveles de potasio, de magnesio o de calcio, deberían ser monitorizados y corregidos según sea necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Posaconazol es un inhibidor del CYP3A4 y sólo deberá utilizarse bajo circunstancias específicas durante el tratamiento con otros medicamentos que se metabolizan por el CYP3A4 (ver sección 4.5).

Rifabutina: su uso concomitante con posaconazol debería evitarse, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver sección 4.5).

Antibacterianos de rifamicina (rifampicina, rifabutina), ciertos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, primidona), efavirenz y cimetidina: las concentraciones de posaconazol pueden reducirse significativamente con la combinación; por lo tanto, su uso concomitante con posaconazol debe evitarse salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene aproximadamente 1,75 g de glucosa por 5 ml de suspensión. Los pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol:

Posaconazol se metaboliza mediante glucuronidación con UDP (enzimas de fase 2) y es un sustrato para la salida de la p-glicoproteína (P-gp) *in vitro*. Por lo tanto, los inhibidores (por ejemplo verapamilo, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) o los inductores (por ejemplo rifampicina, rifabutina, ciertos anticonvulsivantes, etc.) de estas vías de aclaramiento pueden aumentar o disminuir respectivamente las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

*Rifabutina* (300 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva temporal de concentración plasmática) de posaconazol al 57 % y 51 %, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina e inductores similares (por ejemplo rifampicina) debe evitarse salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Véase también más abajo lo que se refiere al efecto de posaconazol sobre los niveles plasmáticos de rifabutina.

*Efavirenz* (400 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de posaconazol en un 45 % y un 50 %, respectivamente. Debe evitarse el uso concomitante de posaconazol con efavirenz salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

*Fenitoína* (200 mg una vez al día) disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de posaconazol en un 41 % y un 50 %, respectivamente. Debería evitarse el uso concomitante de posaconazol con fenitoína e inductores similares (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, primidona), salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

*Antagonistas del receptor  $H_2$  e inhibidores de la bomba de protones*: las concentraciones plasmáticas de posaconazol ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) se redujeron en un 39 % cuando se administró posaconazol junto con cimetidina (400 mg dos veces al día), debido a la reducida absorción, posiblemente secundaria a una disminución en la producción de ácido gástrico. Debería evitarse el uso concomitante de posaconazol y cimetidina, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. No se ha estudiado el efecto sobre los niveles plasmáticos de posaconazol de otros antagonistas del receptor  $H_2$  (por ejemplo famotidina, ranitidina) y de otros inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol) que pueden suprimir durante varias horas la acidez gástrica, pero se puede producir una reducción en la biodisponibilidad, por lo que se deberá evitar si es posible la administración simultánea.

##### Efectos de posaconazol sobre otros medicamentos:

Posaconazol es un potente inhibidor del CYP3A4. La administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 puede dar como resultado aumentos importantes en la exposición a sustratos de CYP3A4 tal y como se ejemplifica con los efectos de tacrolimus, sirolimus, atazanavir y midazolam incluidos más abajo. Se recomienda precaución durante la administración concomitante de posaconazol con sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa, y es posible que se tenga que reducir la dosis del sustrato de CYP3A4. Si posaconazol se utiliza concomitantemente con sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral, y para los que un aumento en sus concentraciones plasmáticas puede estar asociado con acontecimientos adversos inaceptables, se deben monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas del sustrato de CYP3A4 y/o los acontecimientos adversos y se debe ajustar la dosis según sea necesario. Varios de los estudios de interacción se llevaron a cabo en voluntarios sanos en los que se observó una mayor exposición a posaconazol en comparación con pacientes a los que se les administró la misma dosis. El efecto de posaconazol sobre sustratos de CYP3A4 en pacientes puede ser algo más bajo que el observado en voluntarios sanos, y se espera que sea variable entre pacientes debido a la diferente exposición a posaconazol. El efecto de la administración concomitante con posaconazol sobre los niveles plasmáticos de los sustratos de CYP3A4 puede ser también variable en un mismo paciente, a no ser que posaconazol se administre de forma estrictamente estandarizada con alimento, dado el gran efecto de los alimentos sobre la exposición de posaconazol (ver sección 5.2).

*Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina y quinidina (sustratos del CYP3A4):*

La administración simultánea de posaconazol y terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina o quinidina está contraindicada. La administración simultánea puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, dando lugar a una prolongación del intervalo QTc y raros casos de torsades de pointes (ver sección 4.3).

*Alcaloides del ergot:* posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), que pueden dar lugar a ergotismo. La administración simultánea de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada (ver sección 4.3).

*Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados a través del CYP3A4* (por ejemplo simvastatina, lovastatina y atorvastatina): posaconazol puede aumentar considerablemente los niveles plasmáticos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados a través del CYP3A4. Se deberá interrumpir el tratamiento con estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa durante el tratamiento con posaconazol, ya que niveles altos se han relacionado con rabdomiólisis (ver sección 4.3).

*Alcaloides de la vinca:* posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina), lo que puede dar lugar a neurotoxicidad. Por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de posaconazol y alcaloides de la vinca salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo. Si se administran simultáneamente, entonces se recomienda considerar el ajuste de la dosis de los alcaloides de la vinca.

*Rifabutin:* posaconazol aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de rifabutin en un 31 % y un 72 %, respectivamente. Debería evitarse el uso concomitante de posaconazol y rifabutin, salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo (ver también más arriba lo que se refiere al efecto de rifabutin sobre los niveles plasmáticos de posaconazol). Si se administran simultáneamente estos medicamentos, se recomienda una cuidadosa monitorización de los recuentos sanguíneos totales y de los acontecimientos adversos relacionados con un aumento de los niveles de rifabutin (por ejemplo uveítis).

*Ciclosporina:* en pacientes con trasplante cardíaco con dosis estables de ciclosporina, 200 mg de posaconazol una vez al día aumentaron las concentraciones de ciclosporina, lo que requirió reducciones de la dosis. En los estudios de eficacia clínica se informó de casos de niveles elevados de ciclosporina que dieron lugar a acontecimientos adversos graves, incluyendo nefrotoxicidad y un caso con desenlace fatal de leucoencefalopatía. Al iniciar el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo ciclosporina, debe reducirse la dosis de ciclosporina (por ejemplo a aproximadamente tres cuartos de la dosis actual). A partir de entonces deben controlarse cuidadosamente los niveles sanguíneos de ciclosporina durante la administración simultánea y al suspender el tratamiento con posaconazol, y debe ajustarse la dosis de ciclosporina según sea necesario.

*Tacrolimus:* posaconazol aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/kg de peso corporal) en un 121 % y un 358 %, respectivamente. En los estudios de eficacia clínica se informó de interacciones clínicamente significativas que dieron lugar a la hospitalización y/o a la suspensión de posaconazol. Al comenzar un tratamiento con posaconazol en pacientes que ya están recibiendo tacrolimus, la dosis de tacrolimus deberá reducirse (por ejemplo a aproximadamente un tercio de la dosis actual). Posteriormente deberán controlarse cuidadosamente los niveles sanguíneos de tacrolimus durante la administración simultánea, y al suspender posaconazol, y la dosis de tacrolimus deberá ajustarse según sea necesario.

*Sirolimus:* La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg dos veces al día durante 16 días) aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de sirolimus (2 mg dosis única) una media de 6,7 veces y 8,9 veces (intervalo de 3,1 a 17,5 veces), respectivamente, en sujetos sanos. Se desconoce el efecto de posaconazol sobre sirolimus en pacientes, pero se espera que sea variable debido a la variable exposición de posaconazol. No se recomienda la administración concomitante de posaconazol con sirolimus y debe evitarse cuando sea posible. Si se considera que la administración concomitante es inevitable, entonces se recomienda que se reduzca en gran medida la dosis de sirolimus en el momento

de la iniciación del tratamiento de posaconazol y que se haga una monitorización muy frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre. Las concentraciones de sirolimus deben medirse al inicio, durante la administración concomitante, y a la interrupción del tratamiento con posaconazol, con dosis ajustadas de sirolimus según sea necesario. Se debe tener en cuenta que la relación entre la concentración mínima y el AUC de sirolimus varía durante la administración concomitante de posaconazol. Por consiguiente, las concentraciones mínimas de sirolimus que están dentro del intervalo terapéutico habitual pueden producir niveles subterapéuticos. Por lo tanto se deben identificar las concentraciones mínimas que están en el límite superior del intervalo terapéutico habitual y se debe prestar atención especial a los signos y síntomas clínicos, parámetros de laboratorio y biopsias tisulares.

*Inhibidores de la proteasa del VIH:* Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales. Después de la administración concomitante de posaconazol oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir (300 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de atazanavir aumentó una media de 2,6 veces y 3,7 veces (intervalo de 1,2 a 26 veces), respectivamente. Después de la administración concomitante de posaconazol oral (400 mg dos veces al día) con atazanavir y ritonavir (300/100 mg una vez al día) durante 7 días en sujetos sanos la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de atazanavir aumentaron una media de 1,5 veces y 2,5 veces (intervalo de 0,9 a 4,1 veces), respectivamente. La adición de posaconazol al tratamiento con atazanavir o con atazanavir más ritonavir se asoció con aumentos de los niveles plasmáticos de bilirrubina. Se recomienda la monitorización frecuente de acontecimientos adversos y toxicidad relacionada con agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

*Midazolam y otras benzodiazepinas metabolizadas por CYP3A4:* En un estudio en voluntarios sanos posaconazol (200 mg una vez al día durante 10 días) aumentó la exposición (AUC) de midazolam intravenoso (IV) (0,05 mg/kg) en un 83 %. En otro estudio en voluntarios sanos, la administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg dos veces al día durante 7 días) aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de midazolam IV (0,4 mg dosis única) en una media de 1,3 y 4,6 veces (intervalo de 1,7 a 6,4 veces), respectivamente; Posaconazol 400 mg dos veces al día durante 7 días aumentó la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de midazolam IV en un 1,6 y 6,2 veces (intervalo de 1,6 a 7,6 veces), respectivamente. Ambas dosis de posaconazol aumentaron la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de midazolam oral (2 mg dosis única oral) en un 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Además, posaconazol oral (200 mg o 400 mg) prolongó la media de la semivida de eliminación de midazolam desde aproximadamente 3-4 horas hasta 8-10 horas durante la administración concomitante.

Debido al riesgo de sedación prolongada se recomienda que se considere ajustar la dosis cuando posaconazol se administra concomitantemente con cualquier benzodiazepina que se metaboliza mediante CYP3A4 (por ejemplo, midazolam, triazolam, alprazolam).

*Bloqueantes de los canales de calcio metabolizados a través del CYP3A4* (por ejemplo diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino): se recomienda una monitorización frecuente para vigilar los acontecimientos adversos y la toxicidad relacionados con los bloqueantes de los canales de calcio durante la administración simultánea con posaconazol. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los bloqueantes de los canales de calcio.

*Digoxina:* la administración de otros azoles se ha relacionado con aumentos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de digoxina y es necesario monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie o se suspenda un tratamiento con posaconazol.

*Sulfonilureas:* las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando se administró simultáneamente glipizida con posaconazol. Se recomienda la monitorización de las concentraciones de glucosa en pacientes diabéticos.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No existe información suficiente sobre la utilización de posaconazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Posaconazol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto.

Posaconazol se excreta en la leche de ratas durante la lactancia (ver sección 5.3). La excreción de posaconazol en leche humana no se ha investigado. La lactancia debe interrumpirse al iniciar un tratamiento con posaconazol.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de posaconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

La seguridad de posaconazol ha sido evaluada en > 2.400 pacientes y voluntarios sanos que han participado en ensayos clínicos y de los datos postcomercialización. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, diarrea, pirexia y aumento de la bilirrubina.

**Tabla 2.** Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento por sistema corporal y frecuencia  
*Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )*

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	neutropenia
Poco frecuentes:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatía
Raras:	síndrome urémico hemolítico, púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, coagulopatía, hemorragia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes:	reacción alérgica
Raras:	reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Raras:	insuficiencia adrenal, disminución de gonadotropinas en sangre
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes:	desequilibrio electrolítico, anorexia
Poco frecuentes:	hiperglicemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Raras:	alteraciones psicóticas, depresión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	parestias, mareo, somnolencia, cefalea
Poco frecuentes:	convulsiones, neuropatía, hipoestesia, temblores
Raras:	accidente cerebrovascular, encefalopatía, neuropatía periférica, síncope
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes:	visión borrosa
Raras:	diplopía, escotoma
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	

Raras:	pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes:	síndrome de QT largo <sup>§</sup> , alteraciones del electrocardiograma <sup>§</sup> , palpitaciones
Raras:	“torsade de pointes”, muerte súbita, taquicardia ventricular, parada cardiorespiratoria, fallo cardíaco, infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes:	hipertensión, hipotensión
Raras:	embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Raras:	hipertensión pulmonar, neumonía intersticial, neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia
Poco frecuentes:	pancreatitis
Raras:	hemorragia gastrointestinal, íleo
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	pruebas de función hepática elevadas (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatasa alcalina aumentada, GGT aumentada)
Poco frecuentes:	daño hepatocelular*, hepatitis, ictericia, hepatomegalia
Raras:	fallo hepático, hepatitis colestásica, colestasis, hepatoesplenomegalia, dolor hepático a la palpación, asterixis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	rash
Poco frecuentes:	llagas bucales, alopecia
Raras:	Síndrome de Stevens Johnson, rash vesicular
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes:	dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	fallo renal agudo, fallo renal, aumento de la creatinina sanguínea
Raras:	acidosis tubular renal, nefritis intersticial
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes:	trastorno menstrual
Raras:	mastalgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	
Poco frecuentes:	pirexia (fiebre), astenia, fatiga
Raras:	edema, dolor, escalofríos, malestar general edema lingual, edema facial

<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes:	alteración en los niveles de medicamentos

<sup>§</sup> Ver sección 4.4

\* Durante la vigilancia postcomercialización fue notificada lesión hepática grave con consecuencias mortales (ver sección 4.4).

#### 4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos, los pacientes que recibieron dosis de posaconazol de hasta 1.600 mg/día no mostraron reacciones adversas diferentes a las de las observadas en pacientes con las dosis más bajas. Se produjo una sobredosis accidental en un paciente que tomó 1.200 mg dos veces al día durante 3 días. El investigador no observó reacciones adversas.

Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos para uso sistémico - derivados de triazol, código ATC: J02A C04

##### Mecanismo de acción

Posaconazol inhibe la enzima lanosterol 14 $\alpha$ -desmetilasa (CYP51), que cataliza una etapa esencial en la biosíntesis de ergosterol.

##### Microbiología

Posaconazol ha demostrado ser activo *in vitro* frente a los siguientes microorganismos: especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), especies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, y especies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*. Los datos microbiológicos sugieren que posaconazol es activo frente a *Rhizomucor*, *Mucor* y *Rhizopus*, sin embargo los datos clínicos son actualmente demasiado limitados para evaluar la eficacia de posaconazol frente a estos agentes causantes.

##### Resistencia

Se han identificado aislados clínicos con una susceptibilidad reducida a posaconazol. El principal mecanismo de resistencia es la aparición de sustituciones en la proteína objetivo, CYP51.

##### Combinación con otros agentes antifúngicos

El uso de tratamientos antifúngicos combinados no debería disminuir la eficacia ni de posaconazol ni de los otros tratamientos; sin embargo, actualmente no hay evidencias clínicas de que los tratamientos combinados proporcionarán un beneficio añadido.

##### Relaciones Farmacocinética / Farmacodinámica:

Se observó una correlación entre la exposición total al medicamento dividida por la CMI (AUC/CMI) y los resultados clínicos. La relación crítica para los sujetos con infecciones por *Aspergillus* fue de  $> 200$ . Es particularmente importante intentar asegurar que se alcanzan los niveles plasmáticos máximos en pacientes infectados por *Aspergillus* (ver secciones 4.2 y 5.2 sobre los regímenes de dosificación recomendados y los efectos de los alimentos sobre la absorción).

##### Experiencia clínica

###### *Aspergilosis invasiva*

Se evaluó posaconazol 800 mg/día por vía oral en dosis fraccionadas para el tratamiento de la

aspergilosis invasiva en pacientes con una enfermedad resistente a la anfotericina B (incluyendo formulaciones liposómicas) o a itraconazol, o en pacientes que eran intolerantes a estos medicamentos en un ensayo no comparativo de tratamiento de rescate. Los resultados clínicos se compararon con los de un grupo control externo obtenido a partir de la revisión retrospectiva de historias clínicas. El grupo control externo incluyó 86 pacientes tratados con la terapia disponible (las mencionadas anteriormente) en su mayor parte al mismo tiempo y en los mismos centros que los pacientes tratados con posaconazol. La mayoría de los casos de aspergilosis se consideraron resistentes al tratamiento previo tanto en el grupo de posaconazol (88 %) como en el grupo control externo (79 %).

Según se muestra en la Tabla 3, se observó una respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial) al final del tratamiento en un 42 % de los pacientes tratados con posaconazol comparados con el 26 % del grupo externo. No obstante, no era un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, por lo que todas las comparaciones con el grupo control externo deberán considerarse con precaución.

**Tabla 3.** Eficacia global de posaconazol al final del tratamiento de la aspergilosis invasiva en comparación con un grupo control externo

	Posaconazol		Grupo control externo	
Respuesta Global	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
<b>Éxito por Especies</b>				
Todas confirmadas micológicamente <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. Níger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

*Fusarium* spp.: 11 de 24 pacientes que tenían fusariosis probada o probable se trataron con éxito con posaconazol, 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 124 días y hasta 212 días. De entre dieciocho pacientes que fueron intolerantes o que presentaron infecciones resistentes a anfotericina B o itraconazol, siete pacientes se clasificaron como respondedores.

*Cromoblastomycosis/Micetoma*: 9 de 11 pacientes se trataron con éxito con posaconazol 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 268 días y hasta 377 días. Cinco de estos pacientes tenían cromoblastomycosis debida a *Fonsecaea pedrosoi* y 4 tenían micetoma, en su mayor parte debido a especies de *Madurella*.

*Coccidioidomycosis*: 11 de 16 pacientes se trataron con éxito (al final del tratamiento resolución completa o parcial de los signos y síntomas presentes en el estado basal) con posaconazol a 800 mg/día en dosis fraccionadas durante una mediana de 296 días y hasta 460 días.

#### *Tratamiento de la Candidiasis Orofaringea (COF) sensible a azoles*

Se realizó un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador y controlado, en pacientes infectados por VIH con candidiasis orofaríngea sensible a azoles (en la mayoría de los pacientes estudiados se había aislado *C. albicans* en la evaluación basal). La variable principal de eficacia fue la tasa de éxito clínico (definida como curación o mejoría) tras 14 días de tratamiento. Se trató a los pacientes con posaconazol o fluconazol suspensión oral (tanto posaconazol como fluconazol se administraron de la siguiente manera: 100 mg dos veces al día durante 1 día, seguido de 100 mg una vez al día durante 13 días).

A continuación, en la Tabla 4 se presentan las tasas de respuesta clínica del estudio mencionado anteriormente.

Posaconazol demostró no ser inferior a fluconazol en cuanto a las tasas de éxito clínico, tanto en el Día 14, como a las 4 semanas después de la finalización del tratamiento.

<sup>1</sup> Incluye otras especies menos frecuentes o especies desconocidas

**Tabla 4.** Tasas de éxito clínico en Candidiasis Orofaringea

Variable de valoración	Posaconazol	Fluconazol
Tasa de éxito clínico en el Día 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Tasa de éxito clínico 4 semanas después de la finalización del tratamiento	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Se definió la tasa de éxito clínico como el número de casos con respuesta clínica (curación o mejoría) dividido por el número total de casos elegibles para el análisis.

#### *Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas (IFIs) (Estudios 316 y 1899)*

Se realizaron dos estudios de profilaxis, aleatorizados y controlados, en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas.

El estudio 316 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol cápsulas (400 mg una vez al día) en receptores de trasplante alogénico progenitor hematopoyético con enfermedad injerto contra huésped (EICH). La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFIs probadas/probables en la semana 16 después de la aleatorización, determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFIs probadas/probables durante el periodo de tratamiento (desde la primera dosis a la última dosis del medicamento del estudio + 7 días). La mayoría de los pacientes incluidos tenía al inicio del estudio EICH aguda de grado 2 ó 3 (377/600, [63 %]), o EICH extensiva crónica (195/600, [32,5 %]). La duración media del tratamiento fue de 80 días para posaconazol y 77 días para fluconazol.

El estudio 1899 fue un ensayo aleatorizado y ciego para el evaluador, con posaconazol suspensión oral (200 mg tres veces al día) frente a fluconazol suspensión (400 mg una vez al día) o itraconazol solución oral (200 mg dos veces al día) en pacientes neutropénicos que estaban recibiendo quimioterapia citotóxica por leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. La variable principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de IFIs probadas/probables determinada por un comité de expertos externo, ciego e independiente, durante el periodo de tratamiento. La variable secundaria de valoración fue la incidencia de IFIs probadas/probables 100 días después de la aleatorización. La enfermedad subyacente más frecuente fue la leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico (435/602, [72 %]). La duración media del tratamiento fue de 29 días para posaconazol y 25 días para fluconazol/itraconazol.

En estos dos estudios de profilaxis, la infección que apareció con más frecuencia fue aspergilosis. Véanse las Tablas 5 y 6 para los resultados de ambos estudios. Aparecieron menos infecciones por *Aspergillus* en pacientes que recibieron posaconazol en profilaxis en comparación con los pacientes control.

**Tabla 5.** Resultados de los estudios clínicos en profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas.

Estudio	Posaconazol	Control <sup>a</sup>	Valor de p
<b>Porcentaje (%) de pacientes con IFIs probadas/probables</b>			
<b>Durante el periodo de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Periodo de tiempo fijado<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.

- c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.
- d: Todos los aleatorizados
- e: Todos los tratados

**Tabla 6.** Resultados de los estudios clínicos en Profilaxis de Infecciones Fúngicas Invasivas.

Estudio	Posaconazol	Control <sup>a</sup>	
<b>Porcentaje (%) de pacientes con Aspergilosis probada/probable</b>			
<b>Durante el periodo de tratamiento<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	
<b>Periodo de tiempo fijado<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)	

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: En el estudio 1899 era el periodo desde la aleatorización hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días; en el estudio 316 era el periodo desde la primera dosis hasta la última dosis del medicamento de estudio más 7 días.
- c: En 1899, era el periodo desde la aleatorización hasta 100 días después de la aleatorización; en 316 era el periodo desde la evaluación basal hasta 111 días después de ella.
- d: Todos los aleatorizados
- e: Todos los tratados

En el estudio 1899, se observó una disminución significativa en todas las causas de mortalidad a favor de posaconazol [POS 49/304 (16 %) frente a FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ]. Según la estimación de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia hasta 100 días después de la aleatorización, fue significativamente superior para los que recibieron posaconazol; este beneficio en la supervivencia se demostró cuando el análisis consideró todas las causas de muerte ( $P=0,0354$ ) así como las muertes relacionadas con IFI ( $P=0,0209$ ).

En el estudio 316, la mortalidad global fue similar (POS, 25 %; FLU, 28 %); no obstante, la proporción de muertes relacionadas con IFI fue significativamente inferior en el grupo de POS (4/301) que en el grupo de FLU (12/299;  $P=0,0413$ ).

#### Uso en pacientes pediátricos

Se trataron dieciséis pacientes, entre 8-17 años de edad, con 800 mg/día en un estudio para infecciones fúngicas invasivas. En base a los datos disponibles en 16 de estos pacientes pediátricos, el perfil de seguridad parece ser similar al de los pacientes  $\geq 18$  años de edad.

Además, doce pacientes entre 13-17 años de edad recibieron 600 mg/día como profilaxis de infecciones fúngicas invasivas (Estudios 316 y 1899). El perfil de seguridad en estos pacientes  $< 18$  años de edad parece similar al perfil de seguridad observado en adultos. En base a los datos farmacocinéticos en 10 de estos pacientes pediátricos, el perfil farmacocinético parece ser similar al de pacientes  $\geq 18$  años de edad.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

#### Evaluación por electrocardiograma

Se obtuvieron ECGs múltiples, coincidentes en el tiempo, recogidos durante un periodo de 12 horas antes y durante la administración de posaconazol (400 mg dos veces al día con comidas ricas en grasas) de 173 voluntarios sanos varones y mujeres de entre 18 y 85 años de edad. No se observaron cambios clínicamente relevantes en el intervalo QTc medio (Fridericia) con respecto al estado basal.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Posaconazol se absorbe con una mediana de  $t_{\max}$  de 3 horas (pacientes que no están en ayunas). La farmacocinética de posaconazol es lineal tras la administración de dosis únicas y múltiples de hasta 800 mg cuando se toma con una comida rica en grasas. No se observaron aumentos adicionales en la exposición cuando se administraron dosis mayores de 800 mg al día a pacientes y voluntarios sanos. En estado de ayuno, el AUC aumentó proporcionalmente menos que con una dosis superior a 200 mg. En voluntarios sanos en ayunas se demostró que dividiendo la dosis diaria total (800 mg) en 200 mg cuatro veces al día, aumentaba la exposición a posaconazol en un 58 % en 48 horas en comparación con 400 mg dos veces al día.

#### Efecto de los alimentos sobre la absorción oral en voluntarios sanos

El AUC de posaconazol es aproximadamente 2,6 veces mayor cuando se administra con una comida no grasa o un suplemento alimenticio (14 gramos de grasa) y 4 veces mayor cuando se administra con una comida rica en grasas (~ 50 gramos de grasa) con respecto al estado de ayuno. Posaconazol debería administrarse con alimentos o con un suplemento alimenticio (ver sección 4.2).

#### Distribución

Posaconazol se absorbe lentamente y se elimina lentamente, con un gran volumen de distribución aparente (1.774 litros) y se une altamente a proteínas (> 98 %), predominantemente a albúmina sérica.

#### Metabolismo

Posaconazol no tiene ningún metabolito principal circulante, y sus concentraciones no parece que se vean alteradas por los inhibidores de las enzimas CYP450. De entre los metabolitos circulantes, la mayoría son conjugados glucurónicos de posaconazol, observándose únicamente unas cantidades menores de metabolitos oxidativos (mediados por CYP450). Los metabolitos excretados en orina y heces suponen aproximadamente el 17 % de la dosis radiomarcada administrada.

#### Excreción

Posaconazol se elimina lentamente, con un semivida media ( $t_{1/2}$ ) de 35 horas (intervalo de 20 a 66 horas). Tras la administración de  $^{14}\text{C}$ -posaconazol, la radioactividad se recuperó predominantemente en las heces (77 % de la dosis radiomarcada), siendo el componente principal el compuesto parental (66 % de la dosis radiomarcada). El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor, con un 14 % de la dosis radiomarcada excretada en la orina (< 0,2 % de la dosis radiomarcada es compuesto parental). El estado de equilibrio se alcanza después de 7 a 10 días de administración de dosis múltiples.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### *Niños (< 18 años)*

Tras la administración de 800 mg al día de posaconazol en dosis fraccionadas para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, las concentraciones mínimas plasmáticas medias de 12 pacientes de 8 - 17 años de edad (776 ng/ml) fueron similares a las concentraciones de 194 pacientes de 18 - 64 años de edad (817 ng/ml). No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes pediátricos menores de 8 años de edad. Del mismo modo, en los estudios en profilaxis, la concentración media ( $C_m$ ) de posaconazol en el estado de equilibrio fue comparable en diez adolescentes (13-17 años de edad) a la  $C_m$  alcanzada en adultos ( $\geq 18$  años de edad).

##### *Género*

La farmacocinética de posaconazol es comparable en hombres y mujeres.

##### *Ancianos ( $\geq 65$ años)*

Se observó un aumento en la  $C_{\max}$  (26 %) y en el AUC (29 %) en sujetos ancianos (24 sujetos  $\geq 65$  años de edad) con respecto a sujetos más jóvenes (24 sujetos de 18 - 45 años de edad). Sin embargo, en ensayos clínicos de eficacia, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los pacientes jóvenes y ancianos.

##### *Raza*

Se produjo una leve disminución (16 %) en el AUC y  $C_{\text{máx}}$  de posaconazol en sujetos de raza negra con respecto a sujetos de raza blanca. Sin embargo, el perfil de seguridad de posaconazol fue similar entre los sujetos de raza negra y de raza blanca.

#### *Disfunción renal*

Tras la administración de una dosis única, no se produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de posaconazol por disfunción renal leve y moderada ( $n=18$ ,  $Cl_{\text{cr}} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis. En sujetos con disfunción renal grave ( $n=6$ ,  $Cl_{\text{cr}} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC de posaconazol fue altamente variable [ $> 96$  % CV (coeficiente de variación)] en comparación con otros grupos renales [ $< 40$  % CV]. Sin embargo, dado que posaconazol no se elimina significativamente por vía renal, no se espera un efecto por disfunción renal grave sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda un ajuste de la dosis. Posaconazol no se elimina mediante hemodiálisis.

#### *Disfunción hepática*

En un estudio con un pequeño número de sujetos ( $n=12$ ) con disfunción hepática, se produjo un aumento de la exposición relacionado con la prolongación de la semivida en pacientes con disfunción hepática (26,6; 35,3; y 46,1 horas para los grupos leves, moderados y graves, comparado respectivamente con las 22,1 horas en sujetos con función hepática normal). Se estima un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC del estado de equilibrio en pacientes con disfunción hepática grave. Debido a los limitados datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática, posaconazol debería usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática grave, debido a que la prolongación de la semivida que puede producirse puede dar lugar a un aumento en la exposición.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Según se observó con otros agentes antifúngicos azoles, los efectos relacionados con la inhibición de la síntesis de hormonas esteroideas se observaron en estudios de toxicidad con dosis repetidas de posaconazol. Se observaron efectos supresores adrenales en estudios de toxicidad en la rata y en el perro, con unas exposiciones iguales o mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos.

Se produjo fosfolipidosis neuronal en perros tratados durante  $\geq 3$  meses con exposiciones sistémicas menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos. Este hallazgo no se observó en monos tratados durante un año. En estudios de neurotoxicidad a doce meses en el perro y en el mono no se observaron efectos funcionales en los sistemas nerviosos central o periférico con exposiciones sistémicas mayores a las alcanzadas terapéuticamente.

En el estudio a 2 años en la rata se observó una fosfolipidosis pulmonar, que dio lugar a una dilatación y obstrucción de los alveolos. Estos hallazgos no son necesariamente indicativos de potenciales cambios funcionales en seres humanos.

No se observaron efectos sobre los electrocardiogramas, incluyendo los intervalos QT y QTc, en un estudio de seguridad farmacológica con dosis repetidas en el mono con exposiciones sistémicas 4,6 veces mayores a las exposiciones obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos. La ecocardiografía no reveló ninguna indicación de descompensación cardíaca en un estudio de seguridad farmacológica con dosis repetidas en la rata con una exposición sistémica 1,4 mayor a la obtenida terapéuticamente. Se observaron presiones sanguíneas sistólica y arterial aumentadas (de hasta 29 mm Hg) en la rata y en el mono con exposiciones sistémicas 1,4 y 4,6 veces mayores, respectivamente, a las obtenidas con dosis terapéuticas.

Se llevaron a cabo estudios de reproducción y de desarrollo peri- y postnatal en la rata. Con exposiciones menores a las obtenidas con dosis terapéuticas en seres humanos, posaconazol provocó modificaciones y malformaciones esqueléticas, distocia, aumento de la duración de la gestación, y tamaños medios de camada y viabilidad postnatal reducidos. En el conejo, posaconazol fue embriotóxico con exposiciones mayores a las obtenidas con dosis terapéuticas. Según se observó con

otros agentes antifúngicos azoles, estos efectos sobre la reproducción se consideraron debidos a un efecto relacionado con el tratamiento en la esteroidogénesis.

Posaconazol no fue genotóxico en estudios *in vitro* ni *in vivo*. Los estudios de carcinogenicidad no revelaron riesgos especiales para los seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Polisorbato 80  
Simeticona  
Benzoato de sodio (E211)  
Citrato de sodio dihidrato  
Ácido cítrico monohidrato  
Glicerol  
Goma xantán  
Glucosa líquida  
Dióxido de titanio (E171)  
Aroma artificial a cereza que contiene alcohol bencílico y propilenglicol  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

Envase sin abrir: 2 años

Después de la primera apertura del envase: 4 semanas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No congelar.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

105 ml de suspensión oral en un frasco de 123 ml (vidrio ámbar de tipo IV) cerrado con un cierre de seguridad a prueba de niños de plástico (polipropileno) y una cucharilla de medida (poliestireno) con 2 líneas de graduación: 2,5 ml y 5 ml.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/321/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

25 de octubre de 2005

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

*Medicamento con autorización anulada*

**ANEXO III  
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**FRASCO** (*Cartonaje exterior*)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensión oral  
posaconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de posaconazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene glucosa líquida.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Un frasco de 105 ml de suspensión oral  
Cucharilla de medida

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Agítese bien antes de su utilización.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Deberá desecharse cualquier producto sobrante cuatro semanas después de la apertura del frasco.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y/ DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/321/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Posaconazole SP

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Etiqueta del frasco**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensión oral  
posaconazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de posaconazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene glucosa líquida.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Un frasco de 105 ml de suspensión oral  
Cucharilla de medida

**5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Agítese bien antes de su utilización.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Deberá desecharse cualquier producto sobrante cuatro semanas después de la apertura del frasco.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y/ DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/05/321/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

Medicamento con autorización anulada

*Medicamento con autorización anulada*

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Posaconazole SP 40 mg/ml suspensión oral posaconazol

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### En este prospecto:

1. Qué es Posaconazole SP y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Posaconazole SP
3. Cómo tomar Posaconazole SP
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Posaconazole SP
6. Información adicional

### 1. QUÉ ES POSACONAZOLE SP Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Posaconazole SP pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antifúngicos triazoles. Estos medicamentos se utilizan para prevenir y tratar una amplia variedad de infecciones fúngicas. Posaconazole SP actúa matando o deteniendo el crecimiento de algunos tipos de hongos que pueden causar infecciones en humanos.

Posaconazole SP se puede utilizar para tratar los siguientes tipos de infecciones fúngicas en adultos:

- Infecciones causadas por hongos de la familia *Aspergillus* que no han mejorado durante el tratamiento con los medicamentos antifúngicos anfotericina B o itraconazol o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con estos medicamentos;
- Infecciones causadas por hongos de la familia *Fusarium* que no han mejorado durante el tratamiento con anfotericina B o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con anfotericina B;
- Infecciones causadas por hongos que provocan las enfermedades conocidas como cromoblastomicosis y micetoma que no han mejorado durante el tratamiento con itraconazol o cuando se ha tenido que interrumpir el tratamiento con itraconazol;
- Infecciones debidas a un hongo llamado *Coccidioides* que no han mejorado durante el tratamiento con uno o varios medicamentos, anfotericina B, itraconazol o fluconazol, o cuando se han tenido que interrumpir estos medicamentos;
- Infecciones en la zona de la boca o de la garganta (llamadas "aftas") causadas por unos hongos llamados *Candida*, que son infecciones en estadios iniciales.

Posaconazole SP se puede utilizar para prevenir infecciones fúngicas en pacientes cuyo sistema inmune se encuentre debilitado por otros medicamentos o enfermedades.

### 2. ANTES DE TOMAR POSACONAZOLE SP

#### No tome Posaconazole SP

- Si es alérgico (hipersensible) a posaconazol o a cualquiera de los demás componentes de Posaconazole SP.
- Si está tomando medicamentos que contienen alcaloides del ergot (utilizados para tratar migrañas). Posaconazol puede aumentar los niveles sanguíneos de estos medicamentos, lo que

- puede llevar a reducciones graves del riego sanguíneo en algunas partes del cuerpo y dañar tejidos.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos. Posaconazol puede aumentar los niveles sanguíneos de estos medicamentos, lo que puede llevar a alteraciones muy graves en el ritmo cardíaco:
    - terfenadina (utilizada para tratar alergias)
    - astemizol (utilizado para tratar alergias)
    - cisaprida (utilizada para tratar problemas de estómago)
    - pimozida (utilizada para tratar síntomas del síndrome de Tourette)
    - halofantrina (utilizada para tratar malaria)
    - quinidina (utilizada para tratar alteraciones en el ritmo cardíaco).
  - Si está tomando simvastatina, lovastatina, atorvastatina y algunos medicamentos similares (llamados inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas) que se utilizan para tratar niveles altos de colesterol en sangre.

Ver la sección “Toma de otros medicamentos” para información sobre otros medicamentos que pueden interactuar con Posaconazole SP.

### **Tenga especial cuidado con Posaconazole SP**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento. Además de los medicamentos mencionados anteriormente que no se deben de tomar con posaconazol por el riesgo de alteraciones en el ritmo cardíaco, hay otros medicamentos que conllevan riesgo de problemas en el ritmo cardíaco que puede ser mayor cuando se toman con posaconazol. Asegúrese de informar a su médico de todos los medicamentos que esté tomando (con o sin receta médica).

Informe a su médico:

- Si ha presentado alguna vez una reacción alérgica a otros medicamentos de la familia de los azoles o triazoles. Estos incluyen ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol.
- Si presenta o ha presentado problemas hepáticos. Es posible que necesite que le hagan análisis de sangre especiales mientras esté tomando Posaconazole SP.
- Si presenta problemas renales y está tomando medicamentos que afectan al riñón.
- Si desarrolla diarrea grave o vómitos, ya que estas situaciones pueden limitar la eficacia de Posaconazole SP.
- Si alguna vez le han dicho que presenta cualquiera de las siguientes enfermedades:
  - Una alteración del ritmo cardíaco (ECG) que muestra un problema llamado prolongación del intervalo QTc
  - Debilidad del músculo cardíaco o fallo cardíaco
  - Latido del corazón muy lento
  - Cualquier alteración del ritmo cardíaco
  - Cualquier problema con las cantidades de potasio, magnesio o calcio en sangre.

Tenga en cuenta que Posaconazole SP sólo se puede utilizar en adultos (mayores de 18 años de edad).

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Mire la lista proporcionada anteriormente con los medicamentos que no debe usar mientras esté tomando Posaconazole SP.

Hay otros medicamentos que a veces se pueden administrar mientras esté tomando Posaconazole SP pero se puede requerir un cuidado especial.

Algunos medicamentos pueden aumentar (aumentando posiblemente el riesgo de efectos adversos) o disminuir (provocando posiblemente ausencia de eficacia) los niveles sanguíneos de posaconazol. Los medicamentos que pueden disminuir los niveles sanguíneos de posaconazol incluyen:

- Rifabutin y rifampicina (utilizadas para tratar ciertas infecciones). Si ya está siendo tratado con rifabutin, se necesitarán controlar sus recuentos sanguíneos y algunos posibles efectos adversos a rifabutin.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar o prevenir ataques, tales como fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, primidona.
- Efavirenz, utilizado para tratar la infección por VIH.
- Medicamentos utilizados para disminuir la acidez del estómago tales como cimetidina y ranitidina u omeprazol y medicamentos similares llamados inhibidores de la bomba de protones.

Posaconazole SP puede aumentar (aumentando posiblemente el riesgo de efectos adversos) los niveles sanguíneos de otros medicamentos. Estos incluyen:

- Vincristina, vinblastina y otros alcaloides de la vinca (utilizados para tratar cáncer)
- Ciclosporina (utilizada en trasplantes)
- Tacrolimus y sirolimus (utilizados en trasplantes)
- Rifabutin (utilizada para tratar ciertas infecciones)
- Medicamentos utilizados para tratar VIH llamados inhibidores de la proteasa (incluyendo lopinavir y atazanavir, que se administran con ritonavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido (NNRTIs)
- Midazolam, triazolam, alprazolam y algunos medicamentos similares llamados benzodiacepinas (utilizados como sedantes o relajantes musculares)
- Diltiazem, verapamilo, nifedipino, nisoldipino y algunos de otros medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio (utilizados para tratar la presión arterial alta)
- Digoxina (utilizada para tratar la insuficiencia cardíaca)
- Sulfonilureas tales como glipizida (utilizadas para tratar niveles altos de azúcar en sangre).

#### **Toma de Posaconazole SP con los alimentos y bebidas**

Cada dosis de Posaconazole SP debe tomarse con alimentos o con un suplemento alimenticio si no puede tolerar los alimentos, para aumentar la absorción oral. Ver sección 3 de este prospecto para más información sobre cómo tomar la suspensión.

#### **Embarazo y lactancia**

Informe a su médico si está o piensa que puede estar embarazada antes de empezar a tomar Posaconazole SP. No utilice Posaconazole SP durante el embarazo a menos que se lo indique su médico. Deberá utilizar medidas anticonceptivas eficaces mientras esté tomando Posaconazole SP si usted es una mujer que puede quedarse embarazada. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras esté en tratamiento con Posaconazole SP.

No amamante mientras esté en tratamiento con Posaconazole SP.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Se carece de información sobre el efecto de Posaconazole SP sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Informe a su médico si experimenta cualquier efecto que le pueda hacer tener problemas con la conducción o con la utilización de otra maquinaria, tales como somnolencia o visión borrosa.

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Posaconazole SP**

Posaconazole SP contiene aproximadamente 1,75 g de glucosa por 5 ml de suspensión. No deberá tomar este medicamento si presenta una enfermedad llamada malabsorción de glucosa-galactosa y deberá apuntar la cantidad de glucosa si necesita controlar su ingesta de azúcar por cualquier motivo.

### 3. CÓMO TOMAR POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP sólo debe utilizarse como le ha indicado su médico. Su médico controlará su respuesta y su condición para determinar durante cuánto tiempo se tiene que administrar Posaconazole SP y si se necesita algún cambio en su dosis diaria.

Indicación	Dosis
Tratamiento de Infecciones Fúngicas resistentes	Tome 400 mg (dos cucharadas de 5 ml) de suspensión dos veces al día con los alimentos o con un suplemento alimenticio si no puede tolerar los alimentos. Si no puede tomar alimentos o suplementos alimenticios, su médico le dirá que tome 200 mg (una cucharada de 5 ml) cuatro veces al día.
Tratamiento inicial de las Aftas	El primer día de tratamiento tome 200 mg (una cucharada de 5 ml) una vez. Después del primer día, tome 100 mg (2,5 ml) una vez al día con los alimentos o con un suplemento alimenticio si no puede tolerar los alimentos.
Prevención de Infecciones Fúngicas graves	Tome 200 mg (una cucharada de 5 ml) tres veces al día con los alimentos o con un suplemento alimenticio si no puede tolerar los alimentos.

#### Si Vd. toma más Posaconazole SP del que debiera

Si está preocupado de que pueda haber tomado demasiada dosis, informe inmediatamente a su médico o profesional sanitario.

#### Si olvidó tomar Posaconazole SP

Si ha olvidado una dosis, tómela en cuanto se dé cuenta y luego siga como antes. No obstante, si es casi la hora de la siguiente dosis, tome su dosis cuando este prevista la misma. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Posaconazole SP puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos frecuentes (que se producen en al menos 1 de cada 100 pacientes) son:

Dolor de cabeza, mareo, entumecimiento u hormigueo

Somnolencia

Náuseas (sentirse o estar mareado), falta de apetito, dolor de estómago, diarrea, malestar de estómago, vómitos, gases, sequedad de boca

Resultados anormales en las pruebas de la función hepática

Erupción cutánea

Debilidad, cansancio

Disminución de los glóbulos blancos (que puede aumentar el riesgo de infecciones)

Fiebre

Cantidades anormales de sales en sangre.

Los efectos adversos poco frecuentes (que se producen en al menos 1 de cada 1.000 pacientes) son:

Anemia, disminución del número de unas células llamadas plaquetas que ayudan a coagular la sangre, disminución del número de algunos tipos de glóbulos blancos, aumento de los ganglios linfáticos.

Reacción alérgica

Niveles altos de glucosa en sangre

Disminución de la sensibilidad o de la movilidad, temblores, ataques

Problemas en el ritmo cardíaco incluidos los latidos cardíacos muy rápidos (palpitaciones), hallazgos anormales en las pruebas de corazón (como los ECG que muestran el ritmo cardíaco)

Tensión arterial alta o baja

Inflamación del páncreas  
Inflamación del hígado, daño hepático, ictericia (color amarillo de la piel o de los ojos)  
Problemas con la función renal, fallo de los riñones  
Trastorno menstrual  
Visión borrosa  
Caída del cabello, picor  
Ulceras en la boca  
Escalofríos, malestar general o debilidad  
Dolor corporal aislado, incluyendo en músculos y articulaciones, dolor de espalda  
Retención de líquidos, alteración en los niveles de medicamentos.

Los efectos adversos raros (que se producen en al menos 1 de cada 10.000 pacientes) son:

Neumonía y otras lesiones pulmonares  
Disminución del número de todas las células sanguíneas, trastornos de la coagulación sanguínea, hemorragia  
Reacciones alérgicas graves, incluyendo erupción cutánea generalizada con ampollas y exfoliación de la piel  
Funcionamiento deficiente de la glándula adrenal  
Función cerebral alterada, desmayo  
Cambios repentinos en el comportamiento, problemas con el pensamiento o el habla  
Dolor, debilidad, entumecimiento u hormigueo en los brazos o en las piernas  
Depresión  
Visión doble, un punto ciego u oscuro en el campo visual  
Problemas de audición  
Fallo cardíaco o ataque al corazón, trastornos en el ritmo cardíaco  
Accidente cardiovascular, coágulos sanguíneos en el cerebro, extremidades o pulmones  
Hemorragia intestinal  
Inflamación o insuficiencia hepática, que raramente provocó fallecimiento  
Dilatación tanto del hígado como del bazo, dolor hepático a la palpación  
Erupción cutánea con ampollas, manchas moradas y grandes en la piel provocadas por hemorragias debajo de la piel  
Inflamación de los riñones  
Dolor en el pecho  
Inflamación de la cara o lengua.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE POSACONAZOLE SP**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No congelar.

No utilice Posaconazole SP después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Si queda suspensión en el frasco después de más de cuatro semanas de su primera apertura, no deberá utilizar este medicamento. Devuelva a su farmacéutico el frasco con la suspensión sobrante.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Posaconazole SP

- El principio activo de Posaconazole SP suspensión oral es posaconazol. Cada mililitro de suspensión oral contiene 40 miligramos de posaconazol.
- Los demás componentes de la suspensión son polisorbato 80, simeticona, benzoato de sodio (E211), citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, glicerol, goma xantán, glucosa líquida, dióxido de titanio (E171), aroma artificial a cereza que contiene alcohol bencílico y propilenglicol, y agua purificada.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Posaconazole SP son 105 ml de suspensión oral blanca, con sabor a cereza, acondicionada en frascos de vidrio ámbar. Se proporciona con cada frasco una cucharilla de medida para medir dosis de 2,5 y 5 ml de la suspensión oral.

### Titular de la autorización de comercialización y fabricante

#### Titular de la autorización de comercialización:

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

#### Fabricante:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Αλιμος  
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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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**

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,  
Băneasa Center, et. 8, sector 1  
RO-013682 București  
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

**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

**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

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada