

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Posaconazole Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 100 mg de posaconazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente

Comprimido em forma de cápsula, com revestimento de cor amarela, com aproximadamente 17,5 mm de comprimento e 6,7 mm de largura, com gravação “100P” num dos lados e liso do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Posaconazole Accord é indicado para utilização no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

- Aspergilose invasiva;

Posaconazole Accord comprimidos gastrorresistentes estão indicados no tratamento das seguintes infeções fúngicas em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

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

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

Posaconazole Accord é igualmente indicado na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Não intercambialidade entre Posaconazole Accord comprimidos e a suspensão oral de posaconazol

O comprimido não é para ser utilizado de forma intercambiável com a suspensão oral devido a diferenças entre estas duas formulações na frequência posológica, administração com alimentos e concentração

plasmática atingida. Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação.

Posologia

O posaconazol está também disponível sob a forma de suspensão oral de 40 mg/ml e concentrado para solução para perfusão de 300 mg. Os comprimidos de posaconazol geralmente permitem uma maior exposição plasmática do que a suspensão oral de posaconazol, tanto em jejum como após uma refeição. Desta forma, os comprimidos são a formulação preferida em relação à suspensão oral para otimizar as concentrações plasmáticas.

A posologia recomendada em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e em adultos é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Dose recomendada em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e em adultos de acordo com a indicação

Indicação	Dose e duração da terapêutica (Ver secção 5.2)
Tratamento da aspergilose invasiva (apenas para adultos)	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg ou 300 mg de concentrado para solução para perfusão) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg ou 300 mg de concentrado de solução para perfusão) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose de comprimido pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração recomendada do tratamento é de 6-12 semanas. Só é apropriado alternar entre a administração intravenosa e a via oral quando indicado clinicamente.
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Posaconazole Accord deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm ³ .

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de posaconazol em crianças e adolescentes com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados clínicos disponíveis.

Modo de administração

Via oral

Posaconazole Accord pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com água e não devem ser esmagados, mastigados ou partidos.

4.3 Contraindicações

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

Administração concomitante de alcalóides ergotamínicos (ver secção 4.5).

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

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

Administração concomitante durante o início e a fase de ajuste de dose de venetoclax em doentes com Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Toxicidade hepática

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

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

Monitorização da função hepática

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

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

Prolongamento do intervalo QTc

Alguns azóis têm sido associados a um prolongamento do intervalo QTc. Posaconazol não pode ser

administrado com fármacos que sejam substrato do CYP3A4 e que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.5). Posaconazol deve ser administrado com precaução nos doentes com patologias pro-arrítmicas, tais como:

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

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

Interações medicamentosas

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

Midazolam e outras benzodiazepinas

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

Toxicidade da vincristina

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

Toxicidade de venetoclax

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A, incluindo posaconazol, com o substrato de CYP3A4 venetoclax pode aumentar a toxicidade de venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral (SLT) e neutropenia (ver secções 4.3 e 4.5). Consultar o RCM de venetoclax para informação mais detalhada.

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

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

Reação de fotossensibilidade

Posaconazol pode causar risco aumentado de reação de fotossensibilidade. Os doentes devem ser avisados para evitar a exposição solar durante o tratamento sem proteção adequada, tal como roupas protetoras e protetor solar com elevado fator de proteção solar (FPS).

Exposição plasmática

As concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de comprimidos de posaconazol são geralmente superiores às obtidas com a suspensão oral de posaconazol. Em alguns doentes, as concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de comprimidos de posaconazol podem aumentar ao longo do tempo (ver secção 5.2).

Disfunção gastrointestinal

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

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

Flucloxacilina

Flucloxacilina (um indutor do CYP450) pode reduzir a concentração plasmática de posaconazol. O uso concomitante de posaconazol e flucloxacilina deve ser evitado, exceto se o benefício para o doente superar o risco (ver secção 4.4).

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

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

Antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões

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

Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

O posaconazol é um potente inibidor do CYP3A4. A administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 pode resultar num grande aumento da exposição aos substratos do CYP3A4, como exemplificado abaixo pelos efeitos sobre tacrolímus, sirolímus, atazanavir e midazolam. Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um

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

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

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

Alcalóides ergotamínicos

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

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

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

Alcalóides da vinca

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

Rifabutina

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

Sirolimus

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

Ciclosporina

Nos doentes submetidos a transplante cardíaco e tratados com doses estabilizadas de ciclosporina, posaconazol

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

Tacrolimus

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

Inibidores da protease do VIH

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

Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4

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

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

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

Digoxina

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

Sulfonilureias

As concentrações de glucose verificadas em alguns voluntários saudáveis registaram uma redução quando se procedeu à administração concomitante de glicipizida com posaconazol. Recomenda-se proceder à

monitorização das concentrações de glucose nos doentes diabéticos.

Ácido all-trans retinoico (ATRA) ou tretinoína

Uma vez que o ATRA é metabolizado pelas enzimas hepáticas CYP450, nomeadamente CYP3A4, a administração concomitante com posaconazol, que é um forte inibidor do CYP3A4, pode levar a um aumento da exposição à tretinoína resultando numa toxicidade aumentada (especialmente hipercalcémia). Os níveis séricos de cálcio devem ser monitorizados, e se necessário, deve ser considerado o ajuste de dose apropriado de tretinoína durante o tratamento e nos dias seguintes ao tratamento com posaconazol.

Venetoclax

A administração concomitante de 300 mg de posaconazol, um forte inibidor CYP3A, com venetoclax 50 mg e 100 mg durante 7 dias em 12 doentes, aumentou a C_{max} em 1,6 vezes e 1,9 vezes e a AUC em 1,9 vezes e 2,4 vezes respetivamente, em comparação com venetoclax 400 mg administrado isoladamente (ver secções 4.3 e 4.4). Consultar o RCM de venetoclax.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Comprimidos de posaconazol

A segurança de posaconazol comprimidos foi avaliada em 104 voluntários saudáveis e 230 doentes envolvidos num estudo clínico de profilaxia antifúngica.

A segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos foi avaliada em 288 doentes envolvidos num estudo clínico para o tratamento da aspergilose fúngica dos quais 161 doentes receberam concentrado para solução para perfusão e 127 doentes receberam a formulação em comprimidos.

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

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

A segurança de posaconazol comprimidos e concentrado para solução para perfusão foi também estudada num estudo controlado de tratamento da aspergilose invasiva. A duração máxima do tratamento da aspergilose invasiva foi semelhante à estudada com a suspensão oral para tratamento de resgate e superior à estudada com os comprimidos ou com o concentrado para solução para perfusão em profilaxia.

Lista tabelada de reações adversas

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	neutropenia
Pouco frequentes:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplênico
Raros:	síndrome urémica hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	reação alérgica
Raros:	reação de hipersensibilidade
Doenças endócrinas	
Raros:	insuficiência suprarrenal, diminuição da gonadotrofina no sangue, pseudoaldosteronismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	alteração do equilíbrio eletrolítico, anorexia, diminuição do apetite, hipocaliemia, hipomagnesemia
Pouco frequentes:	hiperglicemia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono
Raros:	perturbação psicótica, depressão
Doenças do sistema nervoso	

Frequentes:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia
Pouco frequentes:	convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia
Raros:	acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
Afeções oculares	
Pouco frequentes:	visão desfocada, fotofobia, acuidade visual diminuída
Raros:	diplopia, escotoma
Afeções do ouvido e do labirinto	
Raros:	deficiência auditiva
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	síndrome de QT longo ^S , eletrocardiograma anormal ^S , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia
Raros:	<i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
Vasculopatias	
Frequentes:	hipertensão
Pouco frequentes:	hipotensão, vasculite
Raros:	embolia pulmonar, trombose venosa profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia
Raros:	hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	náusea
Frequentes:	vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorectal
Pouco frequentes:	pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, edema da boca
Raros:	hemorragia gastrointestinal, íleo
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada)

Pouco frequentes:	lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal
Raros:	insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	erupção cutânea, prurido
Pouco frequentes:	ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias
Raros:	síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular
Desconhecido	reação de fotossensibilidade [§]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada
Raros:	acidose tubular renal, nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	perturbação menstrual
Raros:	dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	pirexia (febre), astenia, fadiga
Pouco frequentes:	edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, inflamação da mucosa
Raros:	edema da língua, edema facial
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

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

§ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeções hepatobiliares

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência em sobredosagem com os comprimidos de posaconazol.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, Derivados triazólicos e tetrazólicos, código ATC: J02A C04.

Mecanismo de ação

O posaconazol inibe a enzima lanosterol 14 α -demetilase (CYP51), que catalisa um passo essencial na biossíntese do ergosterol.

Microbiologia

O posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

Estão disponíveis os seguintes dados *in vitro*, mas o seu significado clínico é desconhecido. Num estudo de vigilância de > 3.000 isolados clínicos de fungos, entre 2010-2018, 90% dos fungos não *Aspergillus* demonstraram a seguinte concentração inibitória mínima *in vitro* (CIM): *Mucorales spp* (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l e *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

Resistência

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

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

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

Valores ECOFF EUCAST:

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

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

Limites de suscetibilidade (*Breakpoints*)

Limites dos testes de suscetibilidade

Os critérios interpretativos CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) para posaconazol e são enumerados no seguinte endereço: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Associações com outros agentes antifúngicos

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

Experiência clínica

Resumo do estudo de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos na aspergilose invasiva

A segurança e eficácia de posaconazol no tratamento de doentes com aspergilose invasiva foram avaliadas num estudo controlado de dupla ocultação (estudo 69) em 575 doentes com infeções fúngicas invasivas comprovadas, prováveis ou possíveis segundo o critério EORTC/MSG.

Os doentes foram tratados com posaconazol (n=288) concentrado para solução para perfusão ou com comprimidos com uma dose de 300 mg QD (BID no Dia 1). Os doentes do grupo comparador foram tratados com voriconazol (n=287) administrado por via intravenosa numa dose de 6 mg/kg BID no Dia 1 seguida por 4 mg/kg BID, ou por via oral numa dose de 300 mg BID no Dia 1 seguida por 200 mg BID. A duração média do tratamento foi de 67 dias (posaconazol) e de 64 dias (voriconazol).

Na população com intenção de tratar (ITT) (todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de medicamento do estudo), 288 doentes receberam posaconazol e 287 doentes receberam voriconazol. A análise completa do grupo populacional (FAS) é a subpopulação de todos os indivíduos dentro da população com intenção de tratar que foram classificados, por adjudicação independente, como tendo aspergilose invasiva comprovada ou provável: 163 indivíduos para o posaconazol e 171 indivíduos para o voriconazol. A mortalidade por todas as causas e a resposta clínica global nestas duas populações são apresentadas na Tabela 3 e 4, respetivamente.

Tabela 3. Estudo 1 tratamento com posaconazol para a aspergilose invasiva: mortalidade por todas as causas ao Dia 42 e Dia 84, na população com intenção de tratar (ITT) e na análise completa do grupo populacional (FAS)

	Posaconazol		Voriconazol		
População	N	n (%)	N	n (%)	Diferença* (95 % IC)
Mortalidade em ITT ao dia 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5.3 % (-11,6; 1,0)
Mortalidade em ITT ao dia 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2.5 % (-9,9; 4,9)
Mortalidade na FAS ao dia 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0.3% (-8,2; 8,8)
Mortalidade na FAS ao dia 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3.1% (-6,9; 13,1)
* Diferença do tratamento ajustada com base no método Miettinen e Nurminen estratificado pelo factor de aleatorização (risco de mortalidade/resultado inferior) utilizando o esquema de peso Cochran-Mantel-Haenszel.					

Tabela 4 Estudo 1 tratamento com posaconazol para a aspergilose invasiva: resposta clínica global à Semana 6 e Semana 12, na análise completa do grupo populacional

População	Posaconazol		Voriconazol		Diferença* (95 % IC)
	N	Sucesso (%)	N	Sucesso (%)	
Resposta clínica global na FAS às 6 semanas	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0.6 % (-11,2; 10,1)
Resposta clínica global na FAS às 12 semanas	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3.4 % (-13,9; 7,1)
* Resposta Clínica Global Bem Sucedida foi definida como sobrevivência com resposta parcial ou completa Diferença do tratamento ajustada com base no método Miettinen e Nurminen estratificado pelo factor de aleatorização (risco de mortalidade/resultado inferior) utilizando o esquema de peso Cochran-Mantel-Haenszel.					

Resumo do estudo de liqação dos comprimidos de posaconazol

O estudo 5615 foi um estudo multicêntrico, não comparativo, realizado para avaliar as propriedades farmacocinéticas, a segurança e a tolerabilidade dos comprimidos de posaconazol. O estudo 5615 foi conduzido numa população de doentes similar à anteriormente estudada no programa clínico principal da suspensão oral de posaconazol. Os dados de segurança e a farmacocinética do estudo 5615 foram relacionados com os dados existentes (incluindo os dados de eficácia) da suspensão oral.

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

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

Na tabela 5 é apresentada uma comparação da exposição (C_{med}) após administração dos comprimidos e da suspensão oral de posaconazol nas doses terapêuticas, em doentes retratados como análise de quartil. As exposições após a administração dos comprimidos são geralmente mais elevadas do que, mas sobrepondo-se com as exposições após a administração da suspensão oral de posaconazol.

Tabela 5. Análise de quartil C_{med} dos estudos principais dos doentes com comprimidos e suspensão oral de posaconazol

	Posaconazol comprimidos	Posaconazol suspensão oral		
	Profilaxia em AML e TCEH Estudo 5615	Profilaxia em DEVH Estudo 316	Profilaxia em Neutropenia Estudo 1899	Tratamento da Aspergilose Invasiva Estudo 0041
	300 mg uma vez por dia (Dia 1 300 mg duas vezes por dia)*	200 mg três vezes por dia	200 mg três vezes por dia	200 mg quatro vezes por dia (hospitalizados) seguido de 400 mg duas vezes por dia
Quartil	Intervalo p C_{med} (ng/ml)	Intervalo C_{med} (ng/ml)	Intervalo C_{med} (ng/ml)	Intervalo C_{med} (ng/ml)
Q1	442 – 1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277

Q2	1.240 – 1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1.719 – 2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
Q4	2.304 – 9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010
pCmed: Cmed prevista Cmed = concentração média quando medida no estado estacionário *20 doentes receberam 200 mg uma vez por dia (Dia 1: 200 mg duas vezes por dia)				

Resumo dos estudos da suspensão oral de posaconazol

Aspergilose invasiva

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

Conforme indicado na Tabela 6, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42% dos doentes tratados com posaconazol, *versus* 26% no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

Tabela 6. Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

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

² Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

Fusarium spp.

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

Cromoblastomicose/Micetoma

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

Coccidioidomicose

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

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

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

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

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

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infeção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 7 e 8. Surgiram menos infeções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

Tabela 7. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a	Valor de P
Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis			
Período em tratamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Período de tempo fixo^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: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

Tabela 8. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a
Proporção (%) de doentes com Aspergilose comprovada/provável		
Período em tratamento^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Período de tempo fixo^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: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

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

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

População pediátrica

Existe experiência pediátrica limitada aos comprimidos de posaconazol.

Três doentes com 14-17 anos de idade foram tratados com posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos 300 mg/dia (BID no Dia 1 seguido daí em diante por QD) num estudo para o tratamento de aspergilose invasiva.

A segurança e eficácia de posaconazol (posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente; posaconazol concentrado para solução para perfusão) foi estabelecida em doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade. A utilização de posaconazol nestes grupos etários é suportada pela evidência de estudos adequados e bem controlados com posaconazol em adultos e por dados de farmacocinética e segurança de estudos pediátricos (ver secção 5.2). Nos estudos pediátricos não foram identificados novos sinais de segurança associados à utilização de posaconazol em doentes pediátricos (ver secção 4.8).

A segurança e a eficácia nos doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Avaliação eletrocardiográfica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

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

Absorção

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

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

modelo farmacocinético populacional, o C_{med} de posaconazol está aumentado em 20 % quando administrado com uma refeição comparativamente com a administração em jejum.

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Farmacocinética nas populações especiais

Com base num modelo farmacocinético populacional, que avalia a farmacocinética do posaconazol, foram previstas as concentrações plasmáticas no estado estacionário em doentes que receberam posaconazol concentrado para solução para perfusão ou comprimidos, 300 mg uma vez por dia seguido por doses BID no Dia 1, para o tratamento da aspergilose invasiva e profilaxia de infeções fúngicas invasivas.

Tabela 9. Concentrações plasmáticas medianas (percentil 10, percentil 90) de posaconazol no estado estacionário previstas com base na população em doentes após administração de posaconazol concentrado para solução para perfusão ou comprimidos 300 mg QD (BID no Dia 1)

Regime de tratamento	População	C _{med} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Comprimido (Jejum)	Profilaxia	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Tratamento da aspergilose invasiva	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Concentrado para solução para perfusão	Profilaxia	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Tratamento da aspergilose invasiva	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

A análise farmacocinética populacional de posaconazol em doentes sugere que a raça, sexo, insuficiência renal e doença (profilaxia ou tratamento) não têm efeito clínico significativo na farmacocinética de posaconazol.

Crianças (< 18 anos)

Existe experiência pediátrica limitada (n=3) com os comprimidos de posaconazol.

A farmacocinética de posaconazol suspensão oral foi avaliada em doentes pediátricos. Após a administração de 800 mg por dia de suspensão oral de posaconazol sob a forma de dose repartida para tratamento de infeções

fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas médias no vale obtidas em 12 doentes com idades entre os 8-17 anos de idade (776 ng/ml) foram semelhantes às concentrações obtidas em 194 doentes com idades compreendidas entre os 18-64 anos de idade (817 ng/ml). Não existem à disposição quaisquer dados farmacocinéticos de doentes pediátricos com menos de 8 anos de idade. Igualmente, em estudos de profilaxia, a concentração média de posaconazol no estado estacionário (C_{med}) foi comparável entre dez adolescentes (13-17 anos de idade) com a C_{med} alcançada em adultos (≥ 18 anos de idade).

Sexo

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

Idosos

Não se observaram diferenças na segurança entre doentes geriátricos e doentes mais jovens.

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indica que a depuração de posaconazol está relacionada com a idade. A C_{med} de posaconazol é geralmente comparável entre os doentes jovens e idosos (≥ 65 anos de idade); no entanto, a C_{med} está aumentada em 11 % nos mais idosos (≥ 80 anos). Sugere-se pois, que se faça uma monitorização rigorosa nos doentes muito idosos (≥ 80 anos) para reações adversas.

A farmacocinética de posaconazol comprimidos é comparável em indivíduos jovens e idosos (≥ 65 anos de idade).

As diferenças da farmacocinética baseadas na idade não são consideradas clinicamente relevantes, dessa forma não é necessário nenhum ajuste posológico.

Raça

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

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

Peso

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indicam que a depuração de posaconazol está relacionada com o peso. Em doentes com peso > 120 kg, a C_{med} está diminuída em 25 % e em doentes com peso < 50 kg a C_{med} está aumentada em 19 %. Sugere-se, pois, que se faça uma monitorização apertada para a deteção do aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg.

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única de posaconazol suspensão oral, não se observou qualquer efeito do compromisso renal ligeiro e moderado ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) sobre a farmacocinética de posaconazol; consequentemente, não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Nos indivíduos com compromisso renal grave ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), a AUC de posaconazol apresentou valores de grande variabilidade [$> 96\%$ CV (coeficiente de variância)] quando comparada com outros grupos com alterações renais [$< 40\%$ CV]. Contudo, uma vez que posaconazol não sofre uma eliminação renal significativa, não se antecipa qualquer efeito do compromisso renal grave sobre a farmacocinética de posaconazol, nem se recomenda qualquer ajuste posológico. O posaconazol não é removido por hemodiálise.

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

Compromisso hepático

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

Num estudo não clínico realizado em cães muito jovens (com idades entre 2-8 semanas) utilizando posaconazol administrado por via intravenosa, observou-se um aumento na incidência de alargamento do ventrículo cerebral em animais tratados quando comparado com o grupo de animais controlo. Nos 5 meses após terminar o tratamento, não se observou diferenças na incidência de alargamento do ventrículo cerebral entre o grupo de animais controlo e o grupo de tratamento. Não ocorreram alterações neurológicas, comportamentais ou de desenvolvimento nos cães com este achado, e não foi observado um achado cerebral semelhante com a administração oral de posaconazol a cães jovens (4 dias a 9 meses de idade) ou posaconazol intravenoso a cães jovens (10 semanas a 23 semanas de idade). Não é conhecido o significado clínico deste achado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Co-polímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1)

Citrato de trietilo (E1505)

Xilitol (E967)

Hidroxipropil-celulose (E463)

Propilgalato (E310)

Celulose microcristalina (E460)

Sílica coloidal anidra

Croscarmellose sódica
Estearilfumarato de sódio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Tríplex (PVC/PE/PVdC) e folha de alumínio opaco branco ou blister perfurado para dose unitária em embalagens exteriores de 24 ou 96 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Espanha

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

EU/1/19/1379/001-004

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

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2019
Data da última renovação: 09 de abril de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
CHIPRE

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
ESPANHA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
PAÍSES BAIXOS

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, POLÓNIA

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança (PSURs)

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

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de

nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Posaconazole Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes
posaconazol

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

Cada comprimido gastrorresistente contém 100 mg de posaconazol.

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

24 comprimidos gastrorresistentes
96 comprimidos gastrorresistentes

24x1 comprimido gastrorresistente
96x1 comprimido gastrorresistente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A suspensão oral e os comprimidos de posaconazol NÃO são intercambiáveis.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta, Barcelona
08039 Barcelona, Espanha

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

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Posaconazole Accord 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Posaconazole Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes
posaconazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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

BLISTERS PERFURADO PARA DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Posaconazole Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Posaconazole Accord 100 mg comprimidos gastrorresistentes posaconazol

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Posaconazole Accord e para que é utilizado

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

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

Posaconazole Accord pode ser utilizado em adultos no tratamento de infeções fúngicas causadas por fungos da família *Aspergillus*.

Posaconazole Accord pode ser utilizado em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas:

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

Este medicamento pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Posaconazole Accord

Não tome Posaconazole Accord:

- se tem alergia ao posaconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na

- secção 6).
- se está a tomar: terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida, halofantrina, quinidina, algum medicamento contendo “alcalóides ergotamínicos” tais como a ergotamina ou dihidroergotamina, ou “estatinas” tais como a sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina.
 - se começou agora a tomar venetoclax ou se a sua dose de venetoclax está progressivamente a ser aumentada para o tratamento de leucemia linfocítica crónica (CLL).

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

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

Deve evitar exposição solar durante o tratamento. É importante cobrir as áreas da pele expostas ao sol com roupas protetoras e usar protetor solar com elevado fator de proteção solar (FPS), uma vez que pode ocorrer um aumento da sensibilidade da pele aos raios UV do sol.

Crianças

Posaconazole Accord não deve ser dado a crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Posaconazole Accord

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

Não tome Posaconazole Accord se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

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

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

- quaisquer medicamentos que contenham “alcalóides ergotamínicos” como a ergotamina ou dihidroergotamina, utilizadas no tratamento da enxaqueca. Posaconazole Accord pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar uma redução grave do fluxo sanguíneo para os seus dedos das mãos ou dos pés, causando danos.

- “estatinas”, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina, utilizadas no tratamento de colesterol elevado.
- venetoclax quando utilizado no início do tratamento de um tipo de cancro, leucemia linfocítica crónica (CLL).

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

Outros medicamentos

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

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

Os seguintes medicamentos podem diminuir a eficácia de Posaconazole Accord, pela diminuição da quantidade de Posaconazole Accord no sangue:

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona (utilizado para tratar ou prevenir convulsões).
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.
- flucloxacilina (antibiótico utilizado contra infeções bacterianas).

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

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

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

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico antes de começar a tomar Posaconazole Accord.

Não tome Posaconazole Accord se estiver grávida, exceto se indicado pelo seu médico assistente.

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Posaconazole Accord contém sódio

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

3. Como tomar Posaconazole Accord

Não troque entre os comprimidos de Posaconazole Accord e a suspensão oral de posaconazol sem falar com o seu médico ou farmacêutico, pois isso pode resultar em falta de eficácia ou num risco aumentado de reações adversas.

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

Quanto tomar

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

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

Tomar este medicamento

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

Se tomar mais Posaconazole Accord do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Posaconazole Accord

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

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

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

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

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

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

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

- alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a toma de Posaconazole Accord.
- vermelhidão da pele.

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Posaconazole Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Posaconazole Accord

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

Os outros excipientes são: co-polímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), citrato de trietilo (E1505), xilitol (E967), hidroxipropilcelulose (E463), propilgalato (E310), celulose microcristalina (E460), sílica coloidal anidra, croscarmellose sódica, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Posaconazole Accord e conteúdo da embalagem

Posaconazole Accord comprimidos gastrorresistentes são comprimidos em forma de cápsula, com revestimento de cor amarela, com aproximadamente 17,5 mm de comprimento e 6,7 mm de largura, com gravação “100P” num dos lados e lisos no outro, acondicionados num blister ou num blister perfurado para dose unitária em embalagens de 24 ou 96 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Espanha

Fabricante

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Chipre

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Espanha

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Baixos

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polónia

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

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