Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Posaconazole Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000244450).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/posaconazole-accord>

# ANEXA I

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

# DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente

1. **COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ** Fiecare comprimat gastrorezistent conţine 100 mg de posaconazol. Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

# FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent (comprimat)

Comprimat cu înveliș de culoare galbenă, sub formă de capsulă, cu o lungime de aproximativ 17,5 mm și o lățime de 6,7 mm, marcat cu „100P” pe o parte și neted pe cealaltă parte.

# DATE CLINICE

* 1. **Indicaţii terapeutice**

Posaconazole Accord este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la adulţi (vezi pct. 4.2 și 5.1):

* Aspergiloză invazivă;

Posaconazole Accord comprimate gastrorezistente sunt indicate pentru utilizare în tratamentul următoarelor infecții fungice la copii și adolescenți cu vârsta de peste 2 ani, cu greutate peste 40 kg și adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

* Aspergiloză invazivă la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente;
* Fusarioză la pacienţii cu boală rezistentă la amfotericina B sau la pacienţi care nu tolerează amfotericina B;
* Cromoblastomicoză şi micetom la pacienţii cu boală rezistentă la itraconazol sau la pacienţi care nu tolerează itraconazolul;
* Coccidioidomicoză la pacienţi cu boală rezistentă la amfotericina B, itraconazol sau fluconazol sau la pacienţi care nu tolerează aceste medicamente.

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

Posaconazole Accord este indicat şi pentru profilaxia infecţiilor fungice sistemice la următorii pacienţi copii și adolescenți cu vârsta de peste 2 ani, cu greutate peste 40 kg și adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

* Pacienţi care primesc chimioterapie pentru inducerea remisiunii în leucemia mielocitară acută (LMA) sau în sindroamele mielodisplazice (SMD), la care este de aşteptat apariţia neutropeniei prelungite şi care prezintă un risc crescut de apariţie a infecţiilor fungice sistemice;
* Primitorii unui transplant de celule stem hematopoetice (TCSH), care sunt în tratament imunosupresor în doze mari pentru prevenirea bolii grefă contra gazdă (BGcG) şi care prezintă un risc crescut de apariţie a infecţiilor fungice sistemice.

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Posaconazole AHCL suspensie orală pentru administrare în candidoza orofaringiană.

# Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în tratamentul infecţiilor fungice sau în tratamentul de susţinere al pacienţilor cu risc crescut la care posaconazolul este indicat în scop profilactic.

**Non-interschimbabilitatea dintre Posaconazole Accord comprimate și posaconazol suspensie orală**

Comprimatul nu trebuie utilizate în locul suspensiei orale din cauza diferențelor dintre aceste două formulări privind frecvența de dozare, administrarea cu alimentele și concentrația atinsăde medicament în plasmă. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare formulare.

Doze

Posaconazol este disponibil şi sub formă de suspensie orală 40 mg/ml și 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Posaconazol comprimate determină, în general, expuneri plasmatice mai mari la medicament decât posaconazol suspensie orală, în condiții de administrare după masă sau ajeun. Prin urmare, comprimatele reprezintă formularea preferată pentru optimizarea concentraţiilor plasmatice.

Doza recomandată la copii și adolescenți cu vârsta de peste 2 ani, cu greutate peste 40 kg și adulți este prezentată în Tabelul 1.

**Tabel 1**. Doza recomandată la copii și adolescenți cu vârsta de peste 2 ani, cu greutate peste 40 kg și adulți în funcţie de indicaţie.

|  |  |
| --- | --- |
| **Indicaţie** | **Doza şi durata tratamentului**  (vezi pct. 5.2) |
| Tratamentul aspergilozei invazive (numai la adulți) | Doza de încărcare de 300 mg (trei comprimate de 100 mg sau 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (trei comprimate de 100 mg sau 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă) o dată pe zi.  Fiecare doză de comprimat se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente.  Durata totală recomandată a tratamentului este de 6-12 săptămâni.  Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea orală este adecvată atunci când este indicată clinic. |
| Infecţii fungice sistemice (IFS) refractare/pacienţi cu IFS şi intoleranţă la medicamentele din prima linie de terapie | Doza de încărcare de 300 mg (trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (trei comprimate de  100 mg) o dată pe zi. Fiecare doză se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente. Durata tratamentului se stabileşte în funcţie de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie şi de răspunsul clinic. |
| Profilaxia infecţiilor fungice sistemice | Doza de încărcare de 300 mg (trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (trei comprimate de  100 mg) o dată pe zi. Fiecare doză se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente. Durata tratamentului este stabilită în funcţie de recuperarea din starea de neutropenie sau imunosupresie. La pacienţii cu leucemie mielocitară acută sau cu sindroame mielodisplazice, profilaxia cu Posaconazole Accord trebuie iniţiată cu câteva zile înainte de debutul anticipat al neutropeniei şi trebuie continuată timp de încă 7 zile după creşterea numărului de neutrofile peste 500 celule pe mm3. |

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este de aşteptat ca insuficienţa renală să modifice farmacocinetica posaconazolului şi nu este recomandată modificarea dozei (vezi pct. 5.2).

*Insuficienţă hepatică*

Datele limitate privind efectul insuficienţei hepatice (inclusiv Clasa C în clasificarea Child-Pugh a bolii hepatice cronice) asupra farmacocineticii posaconazolului demonstrează o creştere a expunerii plasmatice comparativ cu subiecţii cu funcţie hepatică normală, dar nu sugerează necesitatea ajustării dozei (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Se recomandă precauţie din cauza potenţialului pentru expunere plasmatică crescută.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea posaconazolului la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu există date clinice disponibile.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Posaconazole Accord se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă şi nu trebuie să fie zdrobite, mestecate sau rupte.

# Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1. Administrarea concomitentă cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu substanţe substrat al CYP3A4 cum sunt terfenadina, astemizolul, cisaprida, pimozida, halofantrina sau chinidina, deoarece acest lucru poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu alungirea consecutivă a intervalului QTc şi apariţia, în cazuri rare, a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

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

Administrarea concomitentă în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul fazei de titrare a dozei de venetoclax, la pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

# Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucişată între posaconazol şi alte antifungice de tip azol. Utilizarea posaconazol la pacienţii cu hipersensibilitate la alţi azoli trebuie făcută cu precauţie.

Toxicitate hepatică

Reacţii hepatice (de exemplu creşteri uşoare până la moderate ale ALT, AST, fosfatazei alcaline, bilirubinei totale şi/sau hepatită manifestă clinic) au fost raportate în timpul tratamentului cu posaconazol. Valorile crescute ale testelor funcţionale hepatice au fost în general reversibile la oprirea tratamentului şi, în unele cazuri, acestea s-au normalizat fără ca tratamentul să fie întrerupt. Reacţii hepatice mai grave, unele cu evoluţie letală, au fost raportate rar.

Posaconazolul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică din cauza experienţei clinice limitate şi posibilităţii ca nivelele plasmatice de posaconazol să fie mai mari la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Monitorizarea funcţiei hepatice

La începutul tratamentului cu posaconazol şi pe parcursul acestuia trebuie evaluatetestele funcţiei hepatice. Pacienţii la care apar anomalii ale valorilor testelor funcţionale hepatice în timpul tratamentului cu posaconazol, trebuie monitorizaţi repetat pentru a identifica apariţia de leziuni hepatice mai grave. Management-ul pacientului trebuie să includă evaluarea funcţiei hepatice prin analize de laborator (în special teste funcţionale hepatice şi bilirubină). În cazul apariţiei de semne şi simptome clinice care sugerează apariţia unei afecţiuni hepatice trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu posaconazol.

Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Posaconazolul nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 şi care sunt cunoscute a alungi intervalul QTc (vezi pct. 4.3 şi 4.5). Posaconazolul trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu afecţiuni proaritmogene, cum sunt:

- Alungire congenitală sau dobândită a QTc

- Cardiomiopatie, mai ales în prezenţa insuficienţei cardiace

- Bradicardie sinusală

- Aritmii simptomatice prezente

- Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a alungi intervalul QTc (altele decât cele menţionate la pct. 4.3).

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

Interacțiuni medicamentoase

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

Midazolam şi alte benzodiazepine

Din cauza riscului de sedare prelungită și posibilitatății deprimării respiratorii, administrarea concomitentă de posaconazol cu orice benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu midazolam, triazolam, alprazolam) trebuie luată în considerare numai dacă este absolut necesar.

Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de benzodiazepine metabolizate de CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea vincristinei

Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină a fost asociată cu neurotoxicitate și alte reacții adverse grave, incluzând convulsii, neuropatie periferică, sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic și ileus paralitic. Administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienților cărora li se administrează un alcaloid din vinca, inclusiv vincristină, care nu au opțiuni alternative de tratament antifungic (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea venetoclaxului

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A, incluzând posaconazolul, cu substratul CYP3A4 venetoclax poate crește toxicitatea venetoclaxului, inclusiv riscul de sindrom de liză tumorală (SLT) și neutropenie (vezi pct. 4.3 și 4.5). Pentru informații detaliate, a se consulta RCP pentru venetoclax.

Antibioticele de tipul rifamicinei (rifampicină, rifabutină), flucloxacilină, anumite anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, primidonă) şi efavirenz.

Concentraţiile de posaconazol pot fi scăzute semnificativ în cazul utilizării în asociere; prin urmare, administrarea în asociere cu posaconazol trebuie evitată, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru pacient depăşeşte riscul (vezi pct. 4.5).

Reacție de fotosensibilitate

Posaconazolul poate determina un risc crescut de apariție a unei reacţii de fotosensibilitate.

Pacienţii trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare pe perioada tratamentului, în absența unei

protecții adecvate, cum sunt îmbrăcăminte de protecție și produse de protecție solară cu un

factor de protecție solară crescut (SPF - sun protection factor).

Expunerea plasmatică

Concentrațiile plasmatice de posaconazol după administrarea comprimatelor de posaconazol sunt, în general, mai mari decât cele obținute cu posaconazol suspensie orală. Concentrațiile plasmatice de posaconazol după administrarea comprimatelor de posaconazol pot crește în timp, la unii pacienți (vezi pct. 5.2).

Tulburări gastrointestinale

Datele de farmacocinetică la pacienţii cu tulburări gastrointestinale severe (cum este diareea severă) sunt limitate. Pacienţii cu diaree sau vărsături severe trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru decelarea unei suprainfecţii fungice.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

# Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Efectele altor medicamente asupra posaconazolului

Posaconazolul este metabolizat prin glucuronoconjugare UDP (enzime de faza 2) şi *in vitro* este substrat pentru efluxul glicoproteinei p (gp-P). Prin urmare, inhibitorii (de exemplu verapamil, ciclosporină, chinidină, claritromicină, eritromicină, etc.) sau inductorii (de exemplu rifampicină, rifabutină, anumite anticonvulsivante, etc.) acestor căi de metabolizare pot să crească, respectiv să scadă concentraţiile plasmatice ale posaconazolului.

*Flucloxacilină*

Flucloxacilina (un inductor CYP450) poate scădea concentrațiile plasmatice de posaconazol.

Administrarea concomitentă de posaconazol și flucloxacilină trebuie evitată, cu excepția cazului

în care beneficiul pentru pacient depăşeşte riscul (vezi pct. 4.4).

*Rifabutină*

Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut Cmax (concentraţia plasmatică maximă) şi ASC (aria de sub curba concentraţie plasmatică – timp) a posaconazolului cu 57% şi, respectiv 51%. Administrarea concomitentă de posaconazol şi rifabutină sau inductori similari (de exemplu rifampicina) trebuie evitată, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru pacient depăşeşte riscul. Vezi mai jos şi informaţiile privind efectul posaconazolului asupra concentraţiilor plasmatice ale rifabutinei.

*Efavirenz*

Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut Cmax şi ASC ale posaconazolului cu 45% şi respectiv 50%. Administrarea concomitentă de posaconazol şi efavirenz trebuie evitată, cu excepţia cazului în care beneficiile pentru pacient depăşesc riscurile.

*Fosamprenavir*

Asocierea de fosamprenavir şi posaconazol poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice de posaconazol. Dacă este necesară administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea atentă pentru decelarea unor suprainfecţii fungice. Administrarea de doze repetate de fosamprenavir (700 mg de două ori pe zi, timp de 10 zile) a scăzut Cmax şi ASC ale posaconazolului suspensie orală (200 mg o dată pe zi în prima zi, 200 mg de două ori pe zi în ziua a doua, urmate de 400 mg de două ori pe zi, timp de 8 zile) cu 21% şi, respectiv 23%. Nu se cunoaşte efectul posaconazolului asupra concentraţiilor de fosamprenavir, atunci când fosamprenavirul este administrat împreună cu ritonavir.

*Fenitoină*

Fenitoina (200 mg o dată pe zi) scade Cmax şi ASC ale posaconazolului cu 41% şi respectiv 50%. Administrarea în asociere de posaconazol şi fenitoină sau inductori similari (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, primidonă) trebuie evitată, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru pacient depăşeşte riscul.

*Antagonişti ai receptorilor H2 şi inhibitori ai pompei de protoni*

Nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere clinic atunci când comprimatele de posaconazol sunt administrate în asociere cu antiacide, antagonişti ai receptorilor H2 şi inhibitori ai pompei de protoni. Nu este necesară ajustarea dozei comprimatelor de posaconazol atunci când acestea sunt administrate în asociere cu antiacide, antagonişti ai receptorilor H2 şi inhibitori ai pompei de protoni.

Efectele posaconazolului asupra altor medicamente

Posaconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4. Administrarea concomitentă de posaconazol şi substanţe substrat ale CYP3A4 poate duce la creşteri foarte mari ale expunerii la substanţe substrat ale CYP3A4, cum este exemplificat mai jos pentru tacrolimus, sirolimus, atazanavir şi midazolam. Se recomandă precauţie în timpul utilizării concomitente a posaconazolului cu substanţe substrat ale CYP3A4, administrate intravenos, şi poate fi necesară reducerea dozei acestora. Dacă posaconazolul este utilizat concomitent cu substanţe substrat ale CYP3A4, administrate pe cale orală, şi pentru care creşterea concentraţiilor plasmatice poate fi asociată cu reacţii adverse inacceptabile, concentraţiile plasmatice ale substanţei substrat a CYP3A4 şi/sau reacţiile adverse trebuie monitorizate atent, iar doza ajustată în consecinţă. Câteva dintre studiile de interacţiune au fost efectuate la voluntari sănătoşi la care s-a obţinut o expunere mai mare la posaconazol comparativ cu pacienţii la care s-a administrat aceeaşi doză. Este posibil ca efectul posaconazolului asupra substanţelor substrat ale CYP3A4 la pacienţi să fie ceva mai mic decât cel observat la voluntarii sănătoşi şi este de aşteptat să difere între pacienţi datorită expunerii lor diferite la posaconazol. Efectul administrării concomitente de posaconazol asupra concentraţiilor plasmatice ale substanţelor substrat ale CYP3A4, poate de asemenea să fie diferit la acelaşi pacient.

*Terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină şi chinidină (substraturi ale CYP3A4)* Administrarea în asociere de posaconazol şi terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină sau chinidină este contraindicată. Administrarea în asociere poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu alungirea consecutivă a intervalului QTc şi, în cazuri rare, la apariţia torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.3).

*Alcaloizi din ergot*

Posaconazolul poate creşte concentraţia plasmatică a alcaloizilor din ergot (ergotamină şi dihidroergotamină), ceea ce poate conduce la ergotism. Administrarea în asociere de posaconazol şi alcaloizi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

*Inhibitori ai HMG-CoA reductazei metabolizaţi de către CYP3A4 (de exemplu simvastatină, lovastatină, şi atorvastatină)*

Posaconazolul poate creşte semnificativ concentraţiile plasmatice ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei care sunt metabolizaţi de către CYP3A4. Tratamentul cu aceşti inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentraţiile plasmatice crescute au fost asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.3).

*Alcaloizi din vinca*

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatice ale alcaloizilor din vinca, ceea ce poate conduce la neurotoxicitate și alte reacții adverse grave. Prin urmare, administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienților carora li se administrează un alcaloid din vinca, inclusiv vincristină, care nu au opțiuni alternative de tratament antifungic.

*Rifabutină*

Posaconazolul a crescut Cmax şi ASC ale rifabutinei cu 31 % şi, respectiv 72 %. Trebuie evitată administrarea în asociere de posaconazol şi rifabutină cu excepţia cazului în care beneficiile pentru pacient depăşesc riscurile (vezi de asemenea informaţiile de mai sus despre efectul rifabutinei asupra concentraţiilor plasmatice de posaconazol). În cazul administrării acestor medicamente în asociere, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei complete şi a reacţiilor adverse care pot apare în cazul creşterii concentraţiei plasmatice de rifabutină (de exemplu uveită).

*Sirolimus*

Administrarea de doze repetate de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, timp de 16 zile) a crescut Cmax şi ASC ale sirolimus (doză unică de 2 mg) în medie de 6,7 ori şi, respectiv 8,9 ori (variind între 3,1 şi 17,5 ori) la subiecţii sănătoşi. Nu se cunoaşte efectul posaconazolului

asupra sirolimus la pacienţi, dar se anticipează ca acesta să fie variabil ca urmare a expunerii diferite a pacienţilor la posaconazol. Administrarea concomitentă de posaconazol şi sirolimus nu este recomandată şi trebuie evitată ori de câte ori este posibil. În cazul în care se consideră că

administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă ca doza de sirolimus să fie mult redusă în momentul iniţierii tratamentului cu posaconazol şi să se monitorizeze foarte frecvent concentraţiile minime de sirolimus în sângele total. Concentraţiile plasmatice de sirolimus trebuie măsurate la iniţierea, în timpul administrării concomitente şi la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar dozele de sirolimus trebuie ajustate în consecinţă. Trebuie reţinut faptul că relaţia dintre concentraţia plasmatică minimă şi ASC ale sirolimus se modifică în timpul administrării concomitente cu posaconazol. Ca rezultat, concentraţiile plasmatice minime ale sirolimus, care în mod obişnuit sunt în limitele terapeutice uzuale, pot ajunge la valori subterapeutice. Ca urmare, concentraţiile plasmatice minime care se găsesc în partea superioară a limitelor terapeutice uzuale vor fi monitorizate şi întreaga atenţie trebuie îndreptată asupra semnelor clinice şi simptomelor, valorilor analizelor de laborator şi biopsiei tisulare.

*Ciclosporină*

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

*Tacrolimus*

Posaconazolul a crescut Cmax şi ASC ale tacrolimus (0,05 mg/kg corp doză unică) cu 121 % şi, respectiv 358%. În studiile de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de interacţiuni clinic semnificative, care au dus la internare sau/şi întreruperea tratamentului cu posaconazol. La iniţierea tratamentului cu posaconazol la pacienţi care primesc deja tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). Ulterior, concentraţiile plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenţie în timpul administrării în asociere şi la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată, dacă este necesar.

*Inhibitorii proteazei HIV*

Deoarece inhibitorii proteazei HIV sunt substanţe substrat ale CYP3A4 este de aşteptat ca posaconazolul să crească concentraţiile plasmatice ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) şi atazanavir (300 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecţi sănătoşi, Cmax şi ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 2,6 ori şi respectiv 3,7 ori (între 1,2 şi 26 ori). După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) cu atazanavir şi ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecţii sănătoşi, Cmax şi ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 1,5 ori şi, respectiv 2,5 (între 0,9 şi 4,1 ori). Adăugarea de posaconazol la tratamentul cu atazanavir sau la tratamentul cu atazanavir plus ritonavir, a fost asociată cu creşterea concentraţiilor plasmatice de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariţia reacţiilor adverse şi a toxicităţii legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanţe substrat ale CYP3A4.

*Midazolam şi alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4*

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoşi, posaconazolul suspensie orală (200 mg o dată pe zi, timp de 10 zile) a crescut expunerea (ASC) la midazolam intravenos (0,05 mg/kg) cu 83%. În alt studiu la voluntari sănătoşi, administrarea de doze repetate de posaconazol suspensie orală (200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a crescut Cmax şi ASC ale midazolamului intravenos (0,4 mg doză unică) în

medie de 1,3 ori şi respectiv de 4,6 ori (între 1,7 şi 6,4 ori); Posaconazol suspensie orală 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile a crescut Cmax şi ASC ale midazolamului intravenos de 1,6 ori şi respectiv 6,2 ori (între 1,6 şi 7,6 ori). Ambele doze de posaconazol au crescut Cmax şi ASC ale midazolamului oral (2 mg într-o singură doză orală) de 2,2 ori şi respectiv 4,5 ori. În plus, administrarea de posaconazol suspensie orală (200 mg sau 400 mg) a prelungit media timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al midazolamului de la aproximativ 3 - 4 ore la 8 - 10 ore în timpul administrării concomitente.

Din cauza riscului de sedare prelungită se recomandă luarea în considerare a ajustării dozei în timpul administrării de posaconazol concomitent cu orice benzodiazepină care este metabolizată de CYP3A4 (de exemplu midazolam, triazolam, alprazolam) (vezi pct. 4.4).

*Blocante ale canalelor de calciu metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină)*

Se recomandă monitorizarea frecventă a reacţiilor adverse şi a fenomenelor de toxicitate legate de blocantele canalelor de calciu în timpul administrării în asociere cu posaconazol. Poate fi necesară ajustarea dozei de blocante ale canalelor de calciu.

*Digoxină*

Administrarea altor azoli a fost asociată cu creşterea concentraţiilor plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate creşte concentraţia plasmatică a digoxinei şi, de aceea, digoxinemia trebuie să fie monitorizată la iniţierea sau după întreruperea tratamentului cu posaconazol.

*Sulfonilureice*

La unii voluntari sănătoşi, glicemia a scăzut atunci când glipizida a fost administrată în asociere cu posaconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienţii diabetici.

**Acid all-trans-retinoic (AATR) sau tretinoin**

Deoarece AATR este metabolizat de către enzimele hepatice CYP450, în special CYP3A4, administrarea concomitentă cu posaconazol, care este un inhibitor puternic al CYP3A4, poate duce la creșterea expunerii la tretinoin, având ca rezultat o toxicitate crescută (în special hipercalcemie). Valorile calciului seric trebuie monitorizate și, dacă este necesar, trebuie luate în considerare ajustări adecvate ale dozei de tretinoin în timpul tratamentului cu posaconazol și în următoarele zile după tratament.

*Venetoclax*

Comparativ cu venetoclax 400 mg administrat în monoterapie, administrarea concomitentă a 300 mg posaconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, cu venetoclax 50 mg și 100 mg timp de 7 zile la 12 pacienți, a crescut Cmax pentru venetoclax de 1,6 ori și respectiv de 1,9 ori, iar ASC pentru venetoclax de 1,9 ori și respectiv de 2,4 ori (vezi pct. 4.3 și 4.4).

A se consulta RCP pentru venetoclax.

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

# Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea posaconazolului la gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om este necunoscut.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentul. Posaconazolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care beneficiul pentru mamă depăşeşte în mod clar riscul potenţial pentru făt.

Alăptarea

Posaconazolul se excretă în lapte la femelele de şobolan (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiată excreţia posaconazolului în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă la iniţierea tratamentului cu posaconazol.

Fertilitatea

Posaconazolul nu a avut efect asupra fertilităţii la şobolanii masculi la doze de până la 180 mg/kg (de 3,4 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg pe baza concentraţiilor plasmatice stabile la om) sau la şobolanii femele la o doză până la 45 mg/kg (de 2,6 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg pe baza concentraţiilor plasmatice stabile la om). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilităţii la om.

# Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Deoarece la utilizarea posaconazolului au fost raportate anumite reacţii adverse (de exemplu ameţeală, somnolenţă, etc.) care pot influenţa capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje, se impun măsuri de precauţie în timpul utilizării.

# Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Datele privind siguranţa provin, în principal, din studii efectuate cu suspensia orală.

Siguranţa administrării posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 pacienţi şi voluntari sănătoşi înrolaţi în studii clinice şi din experienţa după punerea pe piaţă. Cele mai frecvent raportate reacţii adverse grave au inclus greaţă, vărsături, diaree, febră şi creşterea bilirubinei.

*Posaconazol comprimate*

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de comprimate a fost evaluată la 104 voluntari sănătoşi și 230 de pacienți înscrişi într‑un studiu clinic privind profilaxia antifungică.

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și a posaconazolului sub formă de comprimate a fost evaluată la 288 de pacienţi înscrişi într‑un studiu clinic privind tratamentul aspergilozei, dintre care la 161 pacienți s‑a administrat concentrat pentru soluție perfuzabilă și la 127 pacienți s‑a administrat formularea sub formă de comprimat.

Formularea sub formă de comprimat a fost investigată doar la pacienţi cu LMA şi SMD şi la cei cărora li s-a administrat TCSH, sau la cei cu risc de boală grefă-contra-gazdă (BGCG). Durata maximă a expunerii la formularea sub formă de comprimat a fost mai mică decât în cazul suspensiei orale.

Expunerea plasmatică determinată de formularea sub formă de comprimat a fost mai mare decât cea observată în cazul suspensiei orale.

Siguranța administrării comprimatelor de posaconazol a fost evaluată la 230 de pacienţi înscriși în studiul clinic pivot. Pacienţii au fost înscrişi într-un studiu farmacocinetic şi de siguranţă

non-comparativ, efectuat cu posaconazol comprimate administrat ca antifungic profilactic. Pacienţii erau imunocompromişi și prezentau afecțiuni subiacente incluzând afecțiuni maligne hematologice, neutropenie postchimioterapie, BGcG şi post-TCSH. Tratamentul cu posaconazol a fost administrat pe o perioadă medie de 28 de zile. La 20 pacienţi s-a administrat o doză zilnică de 200 mg, iar la 210 s-a administrat o doză zilnică de 300 mg (după dozare de două ori pe zi în Ziua 1 în fiecare cohortă).

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de comprimate și concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost investigată, de asemenea, într‑un studiu controlat privind tratamentul aspergilozei invazive. Durata maximă a tratamentului aspergilozei invazive a fost similară cu cea studiată în cazul administrării suspensiei orale pentru tratamentul de salvare și a fost mai lungă decât în cazul administrării comprimatelor sau concentratului pentru soluție perfuzabilă în profilaxie.

Listă tabelară reacţiilor adverse

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele frecvenţe: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabel 2.** Reacţii adverse clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă, raportate în studii clinice și/sau în perioada ulterioară introducerii pe piață\*

|  |  |
| --- | --- |
| **Tulburări hematologice şi limfatice**  Frecvente:  Mai puţin frecvente: Rare: | neutropenie  trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic  sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie |
| **Tulburări ale sistemului imunitar**  Mai puţin frecvente: Rare: | reacţii alergice  reacţii de hipersensibilitate |
| **Tulburări endocrine**  Rare: | insuficienţă suprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine, pseudoaldosteronism |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie**  Frecvente:  Mai puţin frecvente: | dezechilibre electrolitice, anorexie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipomagneziemie  hiperglicemie, hipoglicemie |
| **Tulburări psihice** Mai puţin frecvente : Rare: | Vise anormale, stare confuzională, tulburări ale somnului tulburări psihice, depresie |
| **Tulburări ale sistemului nervos**  Frecvente:  Mai puţin frecvente: Rare: | parestezii, ameţeală, somnolenţă, cefalee, disgeuzie convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor, afazie, insomnie accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă |
| **Tulburări oculare** Mai puţin frecvente: Rare: | vedere înceţoşată, fotofobie, reducerea acuităţii vizuale diplopie, scotoame |
| **Tulburări acustice şi vestibulare**  Rare: | afectarea auzului |
| **Tulburări cardiace**  Mai puţin frecvente:  Rare: | sindrom QT prelungit§, electrocardiogramă anormală§, palpitaţii, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie  torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic |
| **Tulburări vasculare**  Frecvente:  Mai puţin frecvente: Rare: | hipertensiune arterială hipotensiune arterială, vasculită  embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale**  Mai puţin frecvente: Rare: | tuse, epistaxis, sughiţ, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee  hipertensiune pulmonară, pneumonie interstiţială, pneumonită |
| **Tulburări gastrointestinale**  Foarte frecvente: Frecvente:  Mai puţin frecvente:  Rare: | greaţă  vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulenţă, constipaţie discomfort la nivelul zonei anorectale pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructaţie, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal  hemoragii gastrointestinale, ileus |
| **Tulburări hepatobiliare**  Frecvente:  Mai puţin frecvente: Rare: | creşterea valorilor testelor funcţionale hepatice (creşterea ALT, creşterea AST, creşterea bilirubinei, creşterea fosfatazei alcaline, creşterea GGT)  leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestază, toxicitate hepatică, anomalii ale funcţiei hepatice insuficienţă hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat**  Frecvente:  Mai puţin frecvente: Rare:  Cu frecvență necunoscută: | erupţie cutanată tranzitorie, prurit  ulceraţii bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteşii sindrom Stevens-Johnson, erupţie veziculară  Reacție de fotosensibilitate§ |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv**  Mai puţin frecvente: | durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităţilor |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare**  Mai puţin frecvente:  Rare: | insuficienţă renală acută, insuficienţă renală, creşterea creatininei sanguine  acidoză tubulară renală, nefrită interstiţială |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului**  Mai puţin frecvente: Rare: | tulburări menstruale durere la nivelul sânilor |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** Frecvente:  Mai puţin frecvente:  Rare: | pirexie (febră), astenie, fatigabilitate  edem, durere, frisoane, greață, disconfort la nivelul pieptului, intoleranţa la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei  edem lingual, edem facial |
| **Investigaţii diagnostice**  Mai puţin frecvente: | modificarea concentraţiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală |

\* Pe baza reacțiilor adverse observate pentru suspensia orală, comprimate gastrorezistente și concentrat pentru soluție perfuzabilă

§ Vezi pct. 4.4

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Tulburări hepatobiliare*

În timpul supravegherii după punerea pe piaţă a posaconazolului suspensie orală au fost raportate leziuni hepatice severe cu evoluţie letală (vezi pct 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

# Supradozaj

Nu există experiență cu privire la supradozajul comprimatelor de posaconazol.

În timpul studiilor clinice, pacienţii care au primit doze de posaconazol suspensie orală de până la 1600 mg/zi au prezentat aceleaşi reacţii adverse ca cele raportate la pacienţii care au primit doze mai mici. S-a raportat supradozajul accidental la un pacient care a luat posaconazol suspensie orală

1200 mg de două ori pe zi timp de 3 zile. Investigatorul nu a înregistrat nicio reacţie adversă.

Posaconazolul nu este eliminat prin hemodializă. Nu există disponibil niciun tratament special în caz de supradozaj cu posaconazol. Se poate lua în considerare tratamentul de susţinere.

# PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

* 1. **Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, Triazol și derivați de tetrazol, codul ATC: J02AC04. Mecanism de acţiune

Posaconazolul inhibă enzima lanosterol 14α-demetilază (CYP51), care catalizează o etapă esenţială în

biosinteza ergosterolului.

Microbiologie

S-a demonstrat *in vitro* faptul că posaconazolul este activ împotriva următoarelor microorganisme: specii de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), specii 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*, şi specii de *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor şi Rhizopus.* Datele de microbiologie sugerează că posaconazolul este activ împotriva *Rhizomucor*, *Mucor*, şi *Rhizopus*; cu toate acestea, datele clinice sunt în prezent prea limitate pentru a evalua eficacitatea posaconazolului împotriva acestor agenţi cauzali*.*

Sunt disponibile următoarele date *in vitro*, dar semnificația clinică a acestora nu este cunoscută. Într‑un studiu de supraveghere a > 3000 izolate clinice de mucegai, din perioada 2010‑2018, 90% din fungii non‑*Aspergillus* au prezentat *in vitro* următoarea concentrație minimă inhibitorie (CMI): specii de *Mucorales* (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii*(n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis*(n=15) de 0,5 mg/l și *Purpureocillium lilacinum*(n=21) de 1 mg/l.

Rezistenţă

În clinică s-au identificat suşe cu susceptibilitate scăzută la posaconazol. Mecanismul principal de rezistenţă este acela de achiziţie a unei substituţii la nivelul proteinei ţintă, CYP51.

Valori limită epidemiologice (ECOFF) pentru specii de *Aspergillus*.

Valorile ECOFF pentru posaconazol, diferenţiind populaţia de tip sălbatic de tulpinile cu rezistenţă dobândită, au fost determinate prin metoda EUCAST.

Valori ECOFF conform 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

Datele disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili valori critice clinice în cazul speciilor de *Aspergillus*. Valorile ECOFF nu sunt echivalente cu valorile critice clinice.

Valori critice

Valori critice pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CMI (concentrație inhibitoare minimă) au fost stabilite de Comitetul European privind Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru posaconazol și sunt enumerate aici: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\_en.xlsx>.

Asocierea cu alte antifungice

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

Experiență clinică

*Rezumatul studiului efectuat cu posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimat în aspergiloza invazivă*

Siguranța și eficacitatea administrării posaconazolului pentru tratamentul pacienților cu aspergiloză invazivă au fost evaluate într-un studiu dublu‑orb, controlat (studiul 69), efectuat la 575 pacienți cu infecții fungice invazive dovedite, probabile sau posibile conform criteriilor EORTC/MSG.

Pacienții au fost tratați cu posaconazol (n=288) concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimat, administrat în doză de 300 mg o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1). Pacienții din grupul comparator au fost tratați cu voriconazol (n=287) administrat intravenos în doză de 6 mg/kg de două ori pe zi în Ziua 1, urmată de 4 mg/kg de două ori pe zi, sau pe cale orală în doză de 300 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmată de 200 mg de două ori pe zi. Durata mediană a tratamentului a fost de 67 zile (posaconazol) și 64 zile (voriconazol).

În cadrul populaţiei cu intenţie de tratament (ITT) (toți subiecții cărora li s‑a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu), la 288 pacienți s‑a administrat posaconazol și la 287 pacienți s‑a administrat voriconazol. Setul populaţional complet de analiză (FAS) este subsetul tuturor subiecților din populația ITT care au fost clasificați prin adjudecare independentă ca având aspergiloză invazivă dovedită sau probabilă: 163 subiecți în cazul administrării posaconazolului și 171 subiecți în cazul administrării voriconazolului. Mortalitatea de toate cauzele și răspunsul clinic global la aceste două tipuri populaționale sunt prezentate în Tabelul 3 și respectiv Tabelul 4.

**Tabel 3.** Studiu efectuat cu posaconazol pentru tratamentul aspergilozei invazive 1: mortalitatea de toate cauzele la Ziua 42 și Ziua 84, în cadrul populaţiilor ITT și FAS

|  | **Posaconazol** | | **Voriconazol** | |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Populație | N | n (%) | N | n (%) | Diferență\* (IÎ 95%) |
| Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 42 | 288 | 44 (15,3) | 287 | 59 (20,6) | -5,3% (-11,6 ‑ 1,0) |
| Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 84 | 288 | 81 (28,1) | 287 | 88 (30,7) | -2,5% (-9,9 ‑ 4,9) |
| Mortalitatea în cadrul FAS la Ziua 42 | 163 | 31 (19,0) | 171 | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2 ‑ 8,8) |
| Mortalitatea în cadrul FAS la Ziua 84 | 163 | 56 (34,4) | 171 | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9 ‑ 13,1) |
| \* Diferenţa în funcție de tratament ajustată pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de factorul de randomizare (risc de mortalitate/rezultat slab), utilizând grila de ponderare Cochran‑Mantel‑Haenszel. | | | | | |

**Tabel 4.** Studiu efectuat cu posaconazol pentru tratamentul aspergilozei invazive 1: răspunsul clinic global la Săptămâna 6 și Săptămâna 12, în cadrul populaţiei FAS

|  | **Posaconazol** | | **Voriconazol** | |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Populație | N | Succes (%) | N | Succes (%) | Diferență\* (IÎ 95%) |
| Răspunsul clinic global în cadrul FAS la 6 săptămâni | 163 | 73 (44,8) | 171 | 78 (45,6) | -0,6% (-11,2 ‑ 10,1) |
| Răspunsul clinic global în cadrul FAS la 12 săptămâni | 163 | 69 (42,3) | 171 | 79 (46,2) | -3,4% (-13,9 ‑ 7,1) |
| \* Răspunsul clinic global de succes a fost definit ca supraviețuirea cu un răspuns parțial sau complet  Diferenţa în funcție de tratament ajustată pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de factorul de randomizare (risc de mortalitate/rezultat slab), utilizând grila de ponderare Cochran‑Mantel‑Haenszel. | | | | | |

*Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu posaconazol comprimat*

Studiul 5615 a fost un studiu multicentric non-comparativ realizat pentru evaluarea proprietăţilor farmacocinetice, siguranţei şi tolerabilităţii comprimatului de posaconazol. Studiul 5615 a fost efectuat pe pacienţi asemănători celor studiaţi anterior în cadrul programului clinic pivot efectuat cu posaconazol suspensie orală. Datele farmacocinetice şi de siguranţă din Studiul 5615 au fost corelate cu datele existente (inclusiv cu datele de eficacitate) privind suspensia orală.

Printre pacienţi s-au numărat: 1) pacienţi cu LMA sau SMD care au primit recent chimioterapie şi au dezvoltat sau despre care s-a anticipat că vor dezvolta neutropenie semnificativă sau 2) pacienţi care au efectuat un TCSH şi cărora li s-a administrat tratament imunosupresor pentru prevenirea sau tratarea BGcG. S-au evaluat două grupuri cărora li s-au administrat doze diferite: 200 mg de două ori pe ziîn Ziua 1, urmată de 200 mg o dată pe zi ulterior (Partea IA) şi 300 mg de două ori pe zi în

Ziua 1, urmată de 300 mg o dată pe zi ulterior (Partea 1B şi Partea 2).

S-au prelevat probe succesive ale parametrilor farmacocinetici (FC) în Ziua 1 şi la starea de echilibru în Ziua 8 pentru toţi pacienţii din Partea 1 şi pentru un subgrup de pacienţi din Partea 2. De asemenea, s-au prelevat probe sporadice ale parametrilor FC timp de câteva zile în timpul stării de echilibru înainte de administrarea următoarei doze (Cmin) pentru un număr mai mare de pacienţi. Pe baza concentraţiilor medii Cmin s-a putut calcula o concentraţie medie previzionată (Cav) pentru 186 de subiecţi cărora li s-a administrat o doză de 300 mg. Analiza FC realizată pe pacienţii Cav a arătat că 81% dintre subiecții trataţi cu doză de 300 mg o dată pe zi au obţinut Cav previzionată la starea de echilibru între 500 şi 2500 ng/ml. Un pacient (< 1 %) a prezentat Cav previzionată sub 500 ng/ml şi 19% dintre pacienţi au prezentat Cav previzionată peste 2500 ng/ml. Subiecţii au atins Cav medie previzionată de 1970 ng/ml la starea de echilibru.

În Tabelul 5 este prezentată o comparație a expunerii (Cav) după administrarea la pacienţi a posaconazol sub formă de comprimate şi a suspensiei orale de posaconazol în doze terapeutice, descrisă ca analiză utilizând cuartile. Expunerile după administrarea comprimatului sunt, în general, mai mari decât, dar suprapuse cu expunerile după administrarea suspensiei orale de posaconazol.

**Tabel 5.** Analizele Cav utilizând cuartile ale pacienţilor din cadrul studiilor pivot cu posaconazol comprimat și suspensie orală

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Posaconazol comprimat** | **Posaconazol suspensie orală** | | |
|  | **Profilaxie la pacienți cu LMA şi TCSH**  **Studiul 5615** | **Profilaxie la pacienți cu BGcG**  **Studiul 316** | **Profilaxie la pacienți cu neutropenie Studiul 1899** | **Tratament - Aspergiloză invazivă Studiul 0041** |
|  | **300 mg o dată pe zi (Ziua 1, 300 mg de două ori pe zi)\*** | **200 mg de trei ori pe zi** | **200 mg de trei ori pe zi** | **200 mg de patru ori pe zi (spitalizare) apoi 400 mg de două ori pe zi** |
| **Cuartilă** | **Interval pCav (ng/ml)** | **Interval Cav (ng/ml)** | **Interval Cav (ng/ml)** | **Interval Cav (ng/ml)** |
| **C1** | 442 – 1223 | 22 – 557 | 90 – 322 | 55 – 277 |
| **C2** | 1240 – 1710 | 557 – 915 | 322 – 490 | 290 – 544 |
| **C3** | 1719 – 2291 | 915 – 1563 | 490 – 734 | 550 – 861 |
| **C4** | 2304 – 9523 | 1563 – 3650 | 734 - 2200 | 877 – 2010 |
| pCav: Cav previzionată  Cav = concentraţie medie măsurată la starea de echilibru  \*20 de pacienţi au primit 200 mg o dată pe zi (Ziua 1, 200 mg de două ori pe zi) | | | | |

*Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală*

*Aspergiloza invazivă*

Într-un studiu non-comparativ al terapiei de salvare (Studiul 0041) a fost evaluată administrarea unei doze de posaconazol suspensie orală de 800 mg/zi divizată în mai multe prize pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienţi cu boală refractară la amfotericina B (incluzând formele farmaceutice liposomale) sau la itraconazol sau la pacienţi care nu au tolerat aceste medicamente. Rezultatele clinice au fost comparate cu cele de la un grup de control extern constituit în urma analizei retrospective a fişelor medicale. Grupul de control extern a inclus 86 de pacienţi trataţi cu medicamente disponibile (cele menţionate mai sus) în majoritatea cazurilor în acelaşi timp şi în aceleaşi centre ca pacienţii trataţi cu posaconazol. Majoritatea cazurilor de aspergiloză au fost considerate refractare la tratamentul anterior în ambele grupuri, atât în cel cu posaconazol (88%) cât

şi în grupul de control extern (79%).

După cum se prezintă în Tabelul 6, s-a observat un răspuns pozitiv (rezoluţie completă sau parţială) la sfârşitul tratamentului la 42% dintre pacienţii trataţi cu posaconazol comparativ cu 26% dintre pacienţii din lotul de control extern. Cu toate acestea, acesta nu a fost un studiu randomizat, controlat, prospectiv şi, prin urmare, toate comparaţiile cu grupul de control extern trebuie evaluate cu precauţie.

**Tabel 6**. Eficacitatea generală a posaconazolului suspensie orală la sfârşitul tratamentului pentru aspergiloză invazivă în comparaţie cu grupul de control extern

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Posaconazol suspensie orală | | Grup de control extern | |
| Răspuns global | 45/107 (42%) | | 22/86 (26%) | |
| **Rata de succes pe specii**  Toate speciile de *Aspergillus*  confirmate micologic.2 | 34/76 | (45%) | 19/74 | (26%) |
| *A. fumigatus* | 12/29 | (41%) | 12/34 | (35%) |
| *A. flavus* | 10/19 | (53%) | 3/16 | (19%) |
| *A. terreus* | 4/14 | (29%) | 2/13 | (15%) |
| *A. niger* | 3/5 | (60%) | 2/7 | (29%) |

2Inclusiv alte specii mai puţin frecvente sau specii necunoscute

Specii de *Fusarium*

11 din 24 de pacienţi cu fusarioză diagnosticată sau probabilă au fost trataţi cu succes cu posaconazol suspensie orală 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pe o perioadă medie de 124 de zile până la

212 de zile. Din optsprezece pacienţi care nu au tolerat sau au avut infecţii refractare la amfotericina B sau itraconazol, şapte pacienţi au fost clasificaţi ca responsivi.

*Cromoblastomicoză/Micetom*

9 din 11 pacienţi au fost trataţi cu succes cu posaconazol suspensie orală 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pentru o perioadă medie de 268 de zile până la 377 de zile. Cinci dintre aceştia au avut cromoblastomicoză determinată de *Fonsecaea pedrosoi*, iar 4 au fost diagnosticaţi cu micetom, în majoritate determinat de specii de *Madurella.*

*Coccidioidomicoză*

11 din 16 pacienţi au fost trataţi cu succes (la sfârşitul tratamentului rezoluţie completă sau parţială a semnelor şi simptomelor prezentate la momentul iniţial) cu posaconazol suspensie orală 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pentru o perioadă medie de 296 de zile până la 460 de zile.

*Profilaxia infecţiilor fungice sistemice (IFS) (Studiile 316 şi 1899)*

Au fost efectuate două studii de profilaxie controlate, randomizate la pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor fungice sistemice.

Studiul 316 este un studiu randomizat, dublu orb cu suspensie orală de posaconazol (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu capsule de fluconazol (400 mg o dată pe zi) la primitorii unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu boală grefă contra gazdă (BGcG). Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost reprezentat de incidenţa IFI dovedite/probabile la 16 săptămâni după randomizare, stabilită de un grup orb independent de experţi externi. Un criteriu secundar cheie de

evaluare a fost reprezentat de incidenţa IFI dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63%]) pacienţilor incluşi aveau BGcG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5%]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 de zile în cazul posaconazolului şi de 77 de zile în cazul fluconazolului.

Studiul 1899 este un studiu randomizat, cu evaluator orb, cu posaconazol suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu fluconazol suspensie (400 mg o dată pe zi) sau cu itraconazol soluţie orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienţi cu neutropenie, care au primit chimioterapie citotoxică pentru leucemie mielocitară acută sau pentru sindroame mielodisplazice. Criteriul principal de

evaluare a eficienţei a fost reprezentat de incidenţa IFI dovedite/probabile, determinată de un grup orb independent de experţi externi, în timpul perioadei de tratament. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost incidenţa IFI dovedite/probabile la 100 zile după randomizare. Un diagnostic recent de leucemie mielocitară acută a fost cea mai frecventă afecţiune subiacentă (435/602, [72%]). Durata medie de tratament a fost de 29 de zile în cazul posaconazolului şi de 25 de zile în cazul fluconazolului/itraconazolului.

În ambele studii de profilaxie, aspergiloza a fost cea mai frecventă suprainfecţie. Vezi Tabelele 7 şi 8 pentru rezultate din ambele studii. Au existat mai puţine suprainfecţii cu *Aspergillus* la pacienţii care au primit profilaxie cu posaconazol comparativ cu pacienţii din lotul de control.

**Tabel 7.** Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecţiilor fungice sistemice.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiu** | **Posaconazol suspensie orală** | **Controla** | **Valoarea-P** |
| **Procentul (%) de pacienţi cu IFI dovedite/probabile** | | | |
| **Perioada de tratamentb** | | | |
| 1899**d** | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316**e** | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| **Perioada de timp stabilităc** | | | |
| 1899**d** | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 **d** | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol. a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

b: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă

7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile. c: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a

fost perioada de la momentul iniţial până la 111 zile de la momentul iniţial. d: Toţi randomizaţi

e: Toţi trataţi

**Tabel 8.** Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecţiilor fungice sistemice.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiu** |  | **Posaconazol suspensie orală** | **Controla** |
| **Procentul (%) de pacienţi cu aspergiloză dovedită/probabilă** | | | |
| **Perioada de tratamentb** | | | |
| 1899**d** | 2/304 (1) | | 20/298 (7) |
| 316**e** | 3/291 (1) | | 17/288 (6) |
| **Perioada de timp stabilităc** | | | |
| 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).

1. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă

7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile

1. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul iniţial până la 111 zile de la momentul iniţial.
2. Toţi randomizaţi
3. Toţi trataţi

În Studiul 1899, s-a înregistrat o scădere semnificativă a mortalităţii de toate cauzele în favoarea posaconazolului [POS 49/304 (16%) faţă de FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0,048]. Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, probabilitatea de supravieţuire până la 100 zile după randomizare a fost semnificativ mai mare în cazul celor cărora li s-a administrat posaconazol; acest beneficiu în ceea ce priveşte supravieţuirea a fost demonstrat şi când analiza a luat în considerare toate cauzele de deces (P=0,0354), precum şi decesele legate de IFI (P= 0,0209).

În Studiul 316, mortalitatea globală a fost similară (POS, 25%; FLU, 28%); cu toate acestea,

procentul de decese legate de IFI a fost semnificativ mai scăzut în lotul cu POS (4/301) comparativ cu lotul cu FLU (12/299; P= 0,0413).

Copii şi adolescenţi

Există experiență limitată privind administrarea comprimatelor de posaconazol la copii și adolescenți.

Trei pacienţi cu vârsta cuprinsă între 14 şi 17 ani au fost trataţi cu posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimat 300 mg/zi (de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de o dată pe zi ulterior) în cadrul studiului privind tratamentul aspergilozei invazive.

Siguranța și eficacitatea posaconazolului (pulbere gastrorezistentă de posaconazol și solvent pentru suspensie orală; posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani. Administrarea de posaconazol la aceste grupe de vârstă este sprijinită de dovezi din studii adecvate și bine controlate ale posaconazolului la adulți și date privind farmacocinetica și siguranța din studii la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). Nu au fost identificate noi semnale privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți în studiile la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

Nu există date disponibile.

Evaluarea electrocardiografică

Numeroase ECG-uri s-au efectuat la momente de timp stabilite, timp de 12 ore înainte şi în timpul

administrării de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, cu mese bogate în lipide) la 173 de voluntari sănătoşi, bărbaţi şi femei, cu vârsta cuprinsă între 18 şi 85 de ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) faţă de momentul iniţial.

# Proprietăţi farmacocinetice

Relaţii farmacocinetică/farmacodinamie

S-a observat o corelaţie între expunerea totală la medicament raportată la CMI (ASC/CMI) şi rezultatul clinic. Raportul critic pentru pacienţii cu infecţii cu *Aspergillus* a fost de aproximativ 200. Este deosebit de important să se încerce să se asigure valori plasmatice maxime la pacienţii infectaţi cu *Aspergillus* (vezi pct. 4.2 şi 5.2 despre schemele de tratament recomandate).

Absorbţie

Comprimatele de posaconazol sunt absorbite într-un Tmax mediu de 4 pâna la 5 ore şi prezintă o farmacocinetică proporţională cu dozele, după doze unice şi doze multiple de până la 300 mg.

După administrarea unei doze unice de 300 mg de posaconazol comprimate după o masă bogată în lipide la voluntari sănătoşi, ASC0-72 ore şi Cmax au fost mai mari faţă de administrarea în condiţii de repaus alimentar (51% şi 16% pentru ASC0-72 ore şi respectiv Cmax). Pe baza unui model farmacocinetic populațional, valoarea Cmed a posaconazolului este crescută cu 20% atunci când este administrat împreună cu alimente comparativ cu administrarea în condiţii de repaus alimentar.

Concentraţiile plasmatice de posaconazol după administrarea comprimatelor de posaconazol poate crește în timp, la unii pacienți. Motivul acestei dependențe de timp nu este complet elucidat.

Distribuţie

După administrarea comprimatului, posaconazolul are un volum mediu aparent de distribuţie de 394 l (42%), variind între 294-583 l în cadrul studiilor efectuate la voluntari sănătoşi.

Posaconazolul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (> 98%), predominant de albumina serică.

Metabolizare

Posaconazolul nu are metaboliţi circulanţi importanţi şi este puţin probabil ca inhibitori ai enzimelor CYP450 să modifice concentraţiile acestuia. Dintre metaboliţii circulanţi ai posaconazolului, majoritatea sunt glucuronid conjugaţi şi doar o mică parte metaboliţi oxidaţi (prin intermediul CYP450). Metaboliţii eliminaţi în urină şi materii fecale reprezintă aproximativ 17% din doza radiomarcată administrată.

Eliminare

Posaconazolul, după administrarea comprimatelor, se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătăţire plasmatică (t½) de 29 de ore (între 26 şi 31 de ore) şi un clearance aparent mediu între 7,5 şi 11 l/oră. După administrarea de posaconazol marcat cu 14C, radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14 % din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2 % din doza radiomarcată este compusul de bază). Concentraţiile plasmatice la starea la echilibru sunt atinse până în Ziua 6 la o doză de 300 mg (o dată pe zi după doza de încărcare de două ori pe zi în Ziua 1).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost prezise la pacienții cărora li s‑a administrat posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi, ulterior administrării dozei de două ori pe zi în Ziua 1, pentru tratamentul aspergilozei invazive și profilaxia infecțiilor fungice invazive.

**Tabel 9.** Valoarea mediană estimată în populație (a 10‑a percentilă, a 90‑a percentilă) pentru concentraţiile plasmatice ale posaconazolului la starea la echilibru, la pacienți după administrarea posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Schemă de tratament** | **Populație** | **Cmed (ng/ml)** | **Cmin (ng/ml)** |
| Comprimat‑(Repaus alimentar) | Profilaxie | 1550  (874 ‑ 2690) | 1330  (667 ‑ 2400) |
| Tratamentul aspergilozei invazive | 1780  (879 ‑ 3540) | 1490  (663 ‑ 3230) |
| Concentrat pentru soluție perfuzabilă | Profilaxie | 1890  (1100 ‑ 3150) | 1500  (745 ‑ 2660) |
| Tratamentul aspergilozei invazive | 2240  (1230 ‑ 4160) | 1780  (874 ‑ 3620) |

Analiza farmacocinetică populațională a administrării posaconazolului la pacienți sugerează că rasa, sexul, insuficiența renală și boala (profilaxie sau tratament) nu au efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii posaconazolului.

*Copii şi adolescenţi (< 18 ani)*

Există experiență limitată (n=3) privind administrarea comprimatelor de posaconazol la copii și adolescenți. Farmacocinetica suspensiei orale de posaconazol a fost evaluată la copii și adolescenți.

După administrarea a 800 mg posaconazol suspensie orală pe zi divizat în mai multe prize pentru tratamentul infecţiilor fungice sistemice, concentraţiile plasmatice medii minime la 12 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 8 şi 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentraţiilor de la 194 de pacienţi cu vârsta cuprinsă între 18 şi 64 de ani (817 ng/ml). Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru copii cu vârsta sub 8 ani. În mod similar, în studiile privind profilaxia, concentraţia medie de posaconazol (Cmed) la echilibru de la zece adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 13 şi 17 ani) a fost în medie comparabilă cu Cmed de la pacienţii adulţi (cu vârsta ≥ 18 ani).

*Sex*

Farmacocinetica comprimatelor de posaconazol este comparabilă la bărbaţi şi femei.

*Pacienți vârstnici*

Nu

s-au observat diferenţe globale privind siguranţa între pacienţii vârstnici şi pacienţii mai tineri.

Modelul farmacocinetic populațional al posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance‑ul posaconazolului este legat de vârstă. Cmed a posaconazolului este, în general, comparabilă între pacienții tineri și cei vârstnici (≥ 65 ani); cu toate acestea, Cmed este crescută cu 11% la cei foarte vârstnici (≥ 80 ani). Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților foarte vârstnici (≥ 80 ani) pentru observarea evenimentelor adverse.

Farmacocinetica comprimatelor de posaconazol este comparabilă la subiecții tineri și vârstnici (≥ 65 ani).

Diferențele farmacocinetice în funcție de vârstă nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

*Rasă*

Datele privind administrarea comprimatelor de posaconazol în rândul diferitelor rase sunt insuficiente.

La subiecţii ce aparţin rasei negre s-a înregistrat o uşoară scădere (16%) a ASC şi Cmax a posaconazolului suspensie orală faţă de subiecţii ce aparţin rasei caucaziene. Cu toate acestea, profilul de siguranţă a posaconazolului a fost similar la subiecţii din rasa neagră şi caucaziană.

*Greutate*

Modelul farmacocinetic populațional al posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance‑ul posaconazolului este legat de greutatea corporală. La pacienții > 120 kg, Cmed este scăzută cu 25%, iar la pacienții < 50 kg, Cmed este crescută cu 19%. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a suprainfecţiilor fungice la pacienţii care cântăresc peste 120 kg.

*Insuficienţă renală*

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată (n=18, Cl cr ≥ 20 ml/min/1,73 m2); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (n=6, Cl cr < 20 ml/min/1,73 m2), ASC a posaconazolului a fost înalt variabilă [> 96% CV (coeficient de variabilitate)] comparativ cu alte grupuri de pacienţi cu insuficienţă renală [< 40% CV]. Cu toate acestea, deoarece posaconazolul nu se elimină în mod semnificativ pe cale renală, nu este de aşteptat o modificare a farmacocineticii posaconazolului în caz de insuficienţă renală severă şi nu se recomandă ajustarea dozei. Posaconazolul nu este eliminat prin hemodializă.

Recomandări similare se aplică şi în cazul comprimatelor de posaconazol; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific utilizând comprimatele de posaconazol.

*Insuficienţă hepatică*

ASC medie a fost de 1,3 până la 1,6 ori mai mare comparativ cu valoarea obţinută la pacienţi martor potriviţi, cu funcţie hepatică normală, după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 400 mg posaconazol suspensie orală la pacienţi cu insuficienţă hepatică (şase în fiecare grup) uşoară (Clasa A Child Pugh), moderată (Clasa B Child-Pugh) sau severă (Clasa C Child Pugh). Nu au fost măsurate concentraţiile libere şi nu poate fi exclusă existenţa unei creşteri mai mari a expunerii la posaconazolul liber decât creşterea observată de 60% a ASC total. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare (t½) a fost prelungit de la aproximativ 27 ore la aproximativ 43 ore în grupurile respective. Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la severă, dar se recomandă precauţie din cauza posibilităţii unei expuneri plasmatice mai mari.

Recomandări similare se aplică şi în cazul comprimatelor de posaconazol; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific utilizând comprimatele de posaconazol.

# Date preclinice de siguranţă

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

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii cărora li s-a administrat medicamentul timp de ≥ 3 luni, la expuneri sistemice mai mici decât cele obţinute la doze terapeutice la om. Aceste date nu au fost confirmate la maimuţele cărora li s-a administrat tratament timp de un an. În studii de neurotoxicitate de 12 luni la câine şi maimuţă, nu s-au fost observat efecte funcţionale asupra sistemului nervos central sau periferic la expuneri sistemice mai mari decât cele atinse la doze terapeutice.

În cadrul unui studiu cu durata de 2 ani la şobolan s-au observat dilatarea şi obstrucţia alveolelor ca urmare a fosfolipidozei pulmonare. Aceste date nu indică neapărat un potenţial de modificări funcţionale la om.

Într-un studiu farmacologic de siguranţă cu doze repetate, la maimuţă, cu concentraţii plasmatice maxime de 8,5 ori mai mari decât concentraţiile obţinute la doze terapeutice la om nu s-au evidenţiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT şi QTc. Ecocardiografia nu a evidenţiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranţă cu doze repetate, la şobolan, la expuneri sistemice de 2,1 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mmHg) la şobolan şi maimuţă la expuneri sistemice de 2,1 şi respectiv 8,5 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

S-au efectuat studii de toxicitate reproductivă şi de dezvoltare peri- şi postnatală la şobolan. Pentru expuneri mai mici decât cele obţinute la om la doze terapeutice, posaconazolul a produs modificări şi malformaţii scheletale, distocie, creşterea duratei de gestaţie, reducerea mărimii medii a puilor şi a viabilităţii postnatale. La iepure, posaconazolul a fost embriotoxic la expuneri mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. Similar altor antifungice din clasa azoli, aceste efecte asupra funcţiei reproductive au fost considerate a fi în relaţie cu influenţa tratamentului asupra steroidogenezei.

Posaconazolul nu a prezentat genotoxicitate în studiile *in vitro* şi *in vivo*. Studiile de carcinogenicitate nu au evidenţiat riscuri speciale pentru om.

Într-un studiu non-clinic care a utilizat administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (dozați de la cu vârsta de 2-8 săptămâni), a fost observată o creștere a incidenței măririi ventriculului cerebral la animalele tratate în comparație cu animalele din grupul martor paralel. Nu s-a observat nicio diferență în incidența măririi ventriculului cerebral între animalele din grupul martor și cele tratate după următoarele 5 luni fără tratament.

Nu au existat anomalii neurologice, comportamentale sau de dezvoltare la câinii cu această constatare și nu s-a observat o constatare similară cerebrală nici la administrarea orală de posaconazol la câinii tineri (cu vârsta de 4 zile până la 9 luni) sau la administrarea intravenoasă de posaconazol la câinii tineri (cu vârsta de 10 săptămâni până la 23 de săptămâni). Semnificația clinică a acestei constatări este necunoscută.

# PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

* 1. **Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)

Citrat de trietil (E1505)

Xilitol (E967)

Hidroxipropilceluloză (E463)

Galat de propil (E310)

Celuloză microcristalină (E460)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearil fumarat de sodiu

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic hidrolizat parțial

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

# Incompatibilităţi

Nu este cazul.

# Perioada de valabilitate

3 ani

# Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

# Natura şi conţinutul ambalajului

Blister triplu din PVC/PE/PVdC alb opac-aluminiusau blister perforat pentru eliberarea unei doze, în cutii de 24 sau 96 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

# Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

# DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Spania

# NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/19/1379/001-004

DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 25 iulie 2019

Data ultimei reînnoiri: 09 aprilie 2024

# DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

# ANEXA II

1. **FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**
4. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
5. **FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.

17, Athinon Street

Ergates Industrial Area

2643 Nicosia

CIPRU

Laboratori Fundacio Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca

08040 Barcelona

SPANIA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

OLANDA

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, POLONIA

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

# CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* + la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
  + la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

# ANEXA III

# ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

* 1. **ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente

posaconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine posaconazol 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

24 comprimate gastrorezistente 96 comprimate gastrorezistente

24x1 comprimate gastrorezistente

96x1 comprimate gastrorezistente

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6.**

**ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE**

**PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

# Posaconazol suspensie orală și comprimate NU se utilizează unul în locul celuilalt.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Spania

**12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/19/1379/001

EU/1/19/1379/002

EU/1/19/1379/003

EU/1/19/1379/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Posaconazole Accord 100 mg

**17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DE DOZĂ**

* 1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente

* 1. **NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

* 1. **DATA DE EXPIRARE**

EXP

* 1. **SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>**

Lot

* 1. **ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente posaconazol

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

# PROSPECTUL

# Prospect: Informaţii pentru utilizator

**Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente**

posaconazol

# Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

# Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Posaconazole Accord şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Posaconazole Accord
3. Cum să luaţi Posaconazole Accord
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Posaconazole Accord
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

# Ce este Posaconazole Accord şi pentru ce se utilizează

Posaconazole Accord conţine un medicament denumit posaconazol. Acesta aparţine unei clase de medicamente denumite „antifungice”. Este utilizat pentru prevenirea şi tratarea multor infecţii fungice diferite.

Acest medicament acţionează prin distrugerea sau oprirea dezvoltării unor tipuri de ciuperci (fungi) care pot determina infecţii.

Posaconazole Accord poate fi utilizat la adulţi pentru tratarea infecțiilor fungice cauzate de fungi din familia *Aspergillus.*

Posaconazole Accord poate fi administrat la adulți și la copii cu vârsta de peste 2 ani, cu greutate peste 40 kg pentru tratarea următoarelor tipuri de infecţii fungice:

* infecţii determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamente antifungice amfotericină B sau itraconazol sau când tratamentul cu aceste medicamente a trebuit oprit;
* infecţii determinate de fungi din familia *Fusarium* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu amfotericină B sau când tratamentul cu amfotericină B a trebuit să fie oprit;
* infecţii determinate de fungi care produc boli cum sunt„cromoblastomicoza” şi „micetomul” care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu itraconazol sau când tratamentul cu itraconazol a trebuit oprit;
* infecţii determinate de o ciupercă numită *Coccidioides* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu unul sau mai multe dintre următoarele medicamente: amfotericină B, itraconazol sau fluconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit oprită.

Acest medicament poate fi utilizat şi pentru prevenirea infecţiilor fungice la adulţii și copiii cu vârsta de peste 2 ani, cu greutate peste 40 kg cu risc ridicat de a dezvolta infecții fungice, cum sunt:

* pacienţii cu sistem imunitar slăbit din cauza chimioterapiei pentru „leucemia mielocitară acută” (LMA) sau „sindromul mielodisplazic” (SMD)
* pacienţii ce urmează „tratamente imunosupresoare cu doze mari” după „transplantul de celule stem hematopoietice” (TCSH).

# Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Posaconazole Accord

**Nu luaţi Posaconazole Accord:**

* dacă sunteţi alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* dacă luaţi terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină, chinidină, orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot” cum sunt ergotamină sau dihidroergotamină sau o „statină” cum este simvastatina, atorvastatina sau lovastatina.
* dacă tocmai aţi început să luaţi venetoclax sau doza dumneavoastră de venetoclax este crescută lent pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC).

Nu luaţi Posaconazole Accord dacă vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus. Dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Posaconazole Accord.

Vezi secţiunea „Posaconazole Accord împreună cu alte medicamente” de mai jos pentru mai multe informaţii, inclusiv informații despre alte medicamente care pot interacţiona cu Posaconazole Accord.

# Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Posaconazole Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

* aţi avut vreodată o reacţie alergică la alte medicamente antifungice cum sunt ketoconazol, fluconazol, itraconazol sau voriconazol.
* aveţi sau aţi avut afecţiuni ale ficatului. Este posibil să fie nevoie să efectuaţi analize de sânge în timp ce luaţi acest medicament.
* prezentaţi diaree severă sau vărsături, deoarece aceste afecţiuni pot limita eficacitatea acestui medicament.
* aveţi o anomalie a electrocardiogramei (ECG) care constă în alungirea intervalului QTc
* aveţi o slăbiciune a muşchiului inimii sau insuficienţă cardiacă
* aveţi bătăi foarte lente ale inimii
* aveţi tulburări de ritm cardiac
* aveţi orice tulburare a nivelului de potasiu, magneziu sau calciu din sânge
* luați vincristină, vinblastină și orice alcaloid din vinca (medicamente folosite în tratamentul cancerului)
* acid all-trans-retinoic (AATR), de asemenea denumit tretinoin (utilizat în tratamentul anumitor tipuri de cancer de sânge).
* luați venetoclax (un medicament utilizat în tratamentul cancerului).

Dacă vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus (sau nu sunteţi sigur), adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Posaconazole Accord.

Dacă aveţi diaree severă sau vărsături (stare de rău) în timp ce luaţi Posaconazole Accord, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, deoarece este posibil ca medicamentul să nu îşi mai facă efectul. Pentru mai multe informaţii, vezi pct. 4.

În timpul tratamentului trebuie să evitați expunerea la soare. Este important să acoperiți zonele

de piele expuse la soare cu îmbrăcăminte de protecție și să utilizați produse de protecție solară

cu un factor de protecție solară (SPF) crescut, deoarece poate apărea o sensibilitate crescută a pielii la razele UV ale soarelui.

# Copii

Posaconazole Accord nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani.

# Posaconazole Accord împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

# Nu luaţi Posaconazole Accord dacă luaţi oricare dintre următoarele:

* terfenadină (utilizată pentru tratamentul alergiilor)
* astemizol (utilizat pentru tratamentul alergiilor)
* cisapridă (utilizată pentru tratamentul afecţiunilor la nivelul stomacului)
* pimozidă (utilizată pentru tratamentul simptomelor bolii Tourette și al bolilor mintale)
* halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)
* chinidină (utilizată pentru tratamentul tulburărilor de ritm cardiac).

Posaconazole Accord poate creşte cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la modificarea severă a ritmului cardiac.

* orice medicamente care conţin „alcaloizi din ergot”, cum sunt ergotamina sau dihidroergotamina, administrate pentru tratarea migrenelor. Posaconazole Accord poate creşte cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini și picioare şi la afectarea acestora.
* o „statină”, cum este simvastatină, atorvastatină sau lovastatină, administrată pentru tratarea nivelului ridicat al colesterolului.
* venetoclax atunci când este utilizat la începutul tratamentului unui tip de cancer, leucemie limfocitară cronică (LLC).

Nu luaţi Posaconazole Accord dacă vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus. Dacă nu sunteţi sigur, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament.

Alte medicamente

Consultaţi lista de mai sus cu medicamente care nu trebuie luate în timpul tratamentului cu Posaconazole Accord. În plus faţă de medicamentele enumerate mai sus, există şi alte medicamente care prezintă risc de tulburări de ritm, care se pot accentua când sunt administrate în asociere cu Posaconazole Accord. Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le utilizaţi (eliberate cu sau fără prescripţie medicală).

Anumite medicamente pot creşte riscul de reacţii adverse al Posaconazole Accord prin creşterea cantităţii de Posaconazole Accord din sânge.

Următoarele medicamente pot scădea eficacitatea Posaconazole Accord prin reducerea cantităţii de Posaconazole Accord din sânge:

* rifabutină şi rifampicină (utilizate în tratamentul anumitor infecţii). Dacă luaţi deja rifabutină, trebuie să faceţi analize de sânge şi să monitorizaţi posibilele reacţii adverse ale rifabutinei.
* : fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona (utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor).
* efavirenz şi fosamprenavir, utilizate pentru tratarea infecţiei HIV.
* Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene).

Este posibil ca Posaconazole Accord să crească riscul de reacţii adverse ale altor medicamente prin creşterea cantităţii acestora din sânge. Aceste medicamente includ:

* vincristină, vinblastină şi alţi „alcaloizi din vinca” (utilizate în tratamentul cancerului)
* venetoclax (utilizat în tratamentul cancerului)
* ciclosporină (utilizată în timpul sau după chirurgia de transplant)
* tacrolimus şi sirolimus (utilizate în timpul sau după chirurgia de transplant)
* rifabutină (utilizată în tratamentul anumitor infecţii)
* medicamente utilizate în tratamentul infecţiei cu HIV numite inhibitori de protează (incluzând lopinavir şi atazanavir, care sunt administrate cu ritonavir)
* midazolam, triazolam, alprazolam sau alte „benzodiazepine” (utilizate ca sedative sau relaxante musculare)
* diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină sau alte „blocante ale canalelor de calciu” (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale crescute)
* digoxină (utilizată în tratamentul insuficienţei cardiace)
* glipizidă sau alte „sulfonilureice” (utilizate în tratamentul concentraţiilor mari ale zahărului din sânge).
* acid all-trans-retinoic (AATR), de asemenea denumit tretinoin (utilizat în tratamentul anumitor tipuri de cancer de sânge).

Dacă vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus (sau nu sunteţi sigur), adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Posaconazole Accord.

# Sarcina şi alăptarea

Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă, adresaţi-vă medicului înainte de a lua Posaconazole Accord.

Nu luați Posaconazole Accord dacă sunteți gravidă decât dacă acest lucru v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

Dacă sunteţi o femeie aflată la vârsta fertilă, în timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să utilizaţi o metodă de contracepţie eficace. Dacă rămâneţi gravidă în timp ce luați Posaconazole Accord, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Posaconazole Accord. Cantităţi mici se pot excreta în laptele uman.

# Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este posibil să vă simţiți ameţit, somnoros sau să aveți vederea înceţoşată în timpul administrării Posaconazole Accord, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje şi adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**Posaconazole Accord conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

# Cum să luați Posaconazole Accord

Nu schimbați între Posaconazole Accord comprimate și posaconazol suspensie orală fără să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, deoarece acest lucru poate determina o lipsă de eficacitate sau un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

# Cât de mult să luaţi

Doza recomandată este de 300 mg (trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, apoi 300 mg (trei comprimate de 100 mg) o dată pe zi.

Durata tratamentului poate depinde de tipul de infecţie pe care o aveţi şi poate fi adaptată specific pentru dumneavoastră de către medicul dumneavoastră. Nu vă modificaţi singur dozele şi nu vă schimbaţi schema de tratament înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

# Administrarea acestui medicament

* Înghiţiţi comprimatul întreg cu o cantitate de apă.
* Nu zdrobiţi, nu mestecați, nu rupeţi şi nu dizolvaţi comprimatul.
* Comprimatele se pot lua cu sau fără alimente.

# Dacă luaţi mai mult Posaconazole Accord decât trebuie

Dacă credeți că aţi luat o doză prea mare de Posaconazole Accord, adresaţi-vă unui medic sau mergeți imediat la spital.

# Dacă uitaţi să luaţi Posaconazole Accord

* Dacă ați uitat să luaţi o doză, luaţi-o imediat ce vă amintiţi.
* Totuşi, dacă momentul administrării dozei următoare este aproape, săriţi peste doza omisă şi reveniţi la schema de tratament obişnuită.
* Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

# Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

# Reacţii adverse grave

**Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave - este posibil să aveţi nevoie de tratament medical de urgenţă:**

* greaţă sau vărsături (senzaţie sau stare de rău), diaree
* semne de afecțiuni ale ficatului, – acestea includ îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină neobișnuit de închisă la culoare sau scaun deschis la culoare, vărsăturifără motiv, afecțiuni ale stomacului, pierderea apetitului sau oboseală neobişnuită sau slăbiciune, creşterea valorilor enzimelor ficatului evidenţiate prin analize de sânge
* reacţie alergică.

# Alte reacţii adverse

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

* modificarea valorilor sărurilor din sânge evidenţiate la analizele de sânge - semnele includ stare de confuzie sau slăbiciune
* senzaţii anormale la nivelul pielii, cum sunt amorţeală, mâncărimi, furnicături, înţepături sau arsuri
* dureri de cap
* valori scăzute ale potasiului – evidenţiate la analizele de sânge
* valori scăzute ale magneziului – evidenţiate la analizele de sânge
* tensiune arterială crescută
* pierderea poftei de mâncare, dureri de stomac sau tulburări gastrice, gaze în exces, uscăciunea gurii, modificări ale gustului
* arsuri la stomac (o senzaţie de arsură în piept care urcă la nivelul gâtului)
* valori scăzute ale „neutrofilelor”, un tip de globule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecții şi se evidenţiază la analizele de sânge
* febră
* senzaţie de slăbiciune, ameţeală, oboseală sau somnolenţă
* erupţie trecătoare pe piele
* mâncărimi
* constipaţie
* disconfort la nivelul rectului

Mai puţin frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 100 persoane

* anemie - semnele includ dureri de cap, senzaţie de oboseală sau ameţeală, dificultăţi în respiraţie sau paloare şi valori scăzute ale hemoglobinei evidenţiate la analizele de sânge
* valori scăzute ale plachetelor sanguine (trombocitopenie) evidenţiată la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
* valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de globule albe din sânge (leucopenie) evidențiată la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecții
* nivel crescut al „eozinofilelor”, un tip de globule albe din sânge (eozinofilie) – aceasta se poate produce dacă aveți o inflamație
* inflamația vaselor de sânge
* probleme ale ritmului inimii
* crize (convulsii)
* leziuni nervoase (neuropatie)
* ritm anormal al bătăilor inimii – evidenţiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitaţii, bătăi ale inimii încetinite sau accelerate, tensiune arterială crescută sau scăzută
* tensiune arterială scăzută
* inflamația pancreasului (pancreatită) – acest lucru poate duce la dureri de stomac severe aprovizionarea cu oxigen a splinei este întreruptă (infarct splenic) - acest lucru poate duce la dureri de stomac severe
* afecţiuni severe ale rinichilor – semnele includ nevoia de a urina în cantitate mai mare sau mai mică, urină de culoare neobişnuită
* valori ridicate ale creatininei – evidenţiate la analizele de sânge
* tuse, sughiţ
* sângerare nazală
* durere ascuţită severă în piept la inspirație (durere pleuritică)
* umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
* senzaţie redusă de sensibilitate, în special la nivelul pielii
* tremor
* valori crescute sau scăzute ale zahărului în sânge
* vedere înceţoşată, sensibilitate la lumină
* căderea părului (alopecie)
* ulceraţii la nivelul gurii
* frisoane, stare generală de rău
* dureri, dureri de spate sau ceafă, dureri la nivelul braţelor sau picioarelor
* retenţie de apă (edeme)
* probleme menstruale (sângerare vaginală anormală)
* incapacitate de a dormi (insomnie)
* incapacitate totală sau parțială de a vorbi
* umflarea cavității bucale

- vise anormale sau tulburări ale somnului

- probleme de coordonare sau echilibru

- inflamația mucoaselor

- nas înfundat

- dificultăţi de respiraţie

- disconfort la nivelul pieptului

- senzaţie de balonare

- greaţă uşoară până la severă, vărsături, crampe şi diaree, de obicei cauzată de un virus, dureri la nivelul stomacului

- eructație

- senzaţie de nervozitate

Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- pneumonie – semnele includ dificultăţi în respiraţie şi producerea de spută decolorată

- tensiune arterială mare la nivelul vaselor sanguine din plămâni (hipertensiune pulmonară) care poate determina leziuni grave la nivelul plămânilor şi inimii

- probleme sanguine, cum sunt coagulare neobişnuită a sângelui sau sângerări prelungite

- reacţii alergice severe, inclusiv erupţie veziculară pe piele răspândită pe tot corpul şi descuamarea pielii

- probleme mintale, cum sunt percepţia vocilor sau vederea lucrurilor care nu sunt acolo

- leşin

- dificultăţi de gândire sau de vorbire, mişcări involuntare convulsive, în special la nivelul mâinilor, ce nu pot fi controlate

- accident vascular cerebral – semnele includ durere, slăbiciune, amorţeli sau furnicături la nivelul membrelor

- punct orb sau întunecat în câmpul vizual

- insuficienţă cardiacă sau infarct miocardic, care poate duce la absenţa bătăilor inimii şi deces, probleme ale ritmului cardiac, cu deces subit

- cheaguri de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) – semnele includ dureri intense sau umflarea picioarelor

- cheaguri de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar) – semnele includ dificultăți în respiraţie sau dureri în timpul respiraţiei

- hemoragii stomacale sau intestinale – semnele includ vărsături cu sânge sau scaune cu sânge

- blocaj al intestinului (obstrucţie intestinală), în special la nivelul „ileonului”. Blocajul împiedică trecerea conţinutului intestinal la nivelul intestinului gros; semnele includ balonare, vărsături, constipaţie severă, pierderea poftei de mâncare şi crampe

- „sindrom hemolitic uremic”, distrugerea globulelor roşii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoţită sau nu de insuficienţă renală

- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (globule roşii, globule albe şi plachete sanguine) evidenţiat la analizele de sânge

- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombotică)

- umflarea feţei sau a limbii

- depresie

- vedere dublă

- durere la nivelul sânilor

- funcţionare deficitară a glandelor suprarenale - poate duce la slăbiciune, oboseală, pierderea poftei de mâncare, decolorarea pielii

- funcționare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valoriscăzute în sânge ale unor hormoni, care afectează funcţionarea organelor sexuale la bărbat sau la femeie

- probleme de auz

- pseudoaldosteronism care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate în analizele de sânge)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

* De asemenea, unii pacienţi au raportat senzaţie de confuzie după ce au luat Posaconazole Accord.
* Înroșire a pielii

Dacă observați orice reacţii adverse menţionate mai sus, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

# Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse şi prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

# Cum se păstrează Posaconazole Accord

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.
* Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

# Conţinutul ambalajului şi alte informaţii Ce conţine Posaconazole Accord

Substanţa activă este posaconazol. Fiecare comprimat conţine posaconazol 100 mg.

Celelalte componente sunt: copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), citrate de trietil (E1505), xilitol (E967), hidroxipropilceluloză (E463), galat de propil (E310), celuloză microcristalină (E460), siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearil fumarat de sodiu, alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc (E553b), oxid galben de fer (E172).

# Cum arată Posaconazole Accord şi conţinutul ambalajului

Posaconazole Accord comprimate gastro-rezistente sunt comprimate filmate galbene, în formă de capsulă, cu lungimea de aproximativ 17,5 mm și lățimea de 6,7 mm, gravate cu „100P” pe o parte și netede pe cealaltă parte, ambalate în blister sau în blister perforat pentru eliberarea unei doze, în cutii de 24 sau 96 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

# Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Spania

**Fabricantul**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.

17, Athinon Street

Ergates Industrial Area

2643 Nicosia

Cipru

Laboratori Fundacio Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040

Spania

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Olanda

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 Α.Ε.

Τel: +30 210 74 88 821

# Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

# Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.