ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conţine posaconazol 40 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut
Acest medicament conţine glucoză aproximativ 1,75 g per 5 ml suspensie.
Acest medicament conține benzoat de sodiu (E211) 10 mg per 5 ml suspensie.
Acest medicament conține alcool benzilic până la 1,25 mg per 5 ml suspensie.
Acest medicament conține propilenglicol (E1520) până la 24,75 mg per 5 ml suspensie.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Noxafil suspensie orală este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la adulţi (vezi pct. 5.1):
- Aspergiloză invazivă la pacienţi cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienţi 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;
- Candidoză orofaringiană: ca terapie de primă intenţie la pacienţii cu forme severe sau la pacienţii cu imunitate scăzută, la care este de aşteptat ca răspunsul la tratamentul topic să fie scăzut.

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.

De asemenea, Noxafil suspensie orală este indicat pentru profilaxia infecţiilor fungice sistemice la următorii pacienţi:
- 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.

Pentru administrare în tratamentul primar al aspergilozei invazive, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă și pentru comprimate gastrorezistente.

4.2 Doze şi mod de administrare

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

Non-interschimbabilitatea dintre Noxafil suspensie orală și Noxafil comprimate sau Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

Noxafil suspensie orală este indicat numai pentru populația adultă (≥ 18 ani). O altă formulare (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) este disponibilă pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani.

Suspensia orală și comprimatul sau suspensia orală și pulberea gastrorezistentă și solventul pentru suspensie orală nu trebuie utilizate unul în locul celuilalt din cauza diferențelor privind frecvența de dozare, administrarea cu alimentele și concentrația atinsă de medicament în plasmă. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare formulare.

Doze
Noxafil este disponibil şi sub formă de comprimat gastrorezistent de 100 mg, 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Comprimatele Noxafil determină, în general, expuneri plasmatice mai mari la medicament decât Noxafil suspensie orală, atât în cazul administrării cu alimente, cât și în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, față de suspensia orală, comprimatele reprezintă formularea preferată pentru optimizarea concentraţiilor plasmatice.

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

Tabel 1. Doza recomandată la adulți în funcţie de indicaţie

Indicaţie	**Doza şi durata tratamentului** (vezi pct. 5.2)
Infecţii fungice sistemice (IFS) refractare/pacienţi cu IFS şi intoleranţă la medicamentele din prima linie de terapie	200 mg (5 ml) de patru ori pe zi. Alternativ, pacienţii care pot tolera alimente sau suplimente nutriţionale pot lua 400 mg (10 ml) de două ori pe zi în timpul mesei sau imediat după masă, sau după un supliment nutriţional. Durata tratamentului se stabileşte în funcţie de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie şi de răspunsul clinic.
Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare de 200 mg (5 ml) o dată pe zi în prima zi, apoi 100 mg (2,5 ml) o dată pe zi timp de 13 zile. Fiecare doză de Noxafil trebuie administrată în timpul sau imediat după masă sau după un supliment nutriţional la pacienţii care nu tolerează alimentele pentru a ameliora absorbţia orală şi pentru a garanta obţinerea unei expuneri corespunzătoare la medicament.

Indicaţie	Doza şi durata tratamentului (vezi pct. 5.2)
Profilaxia infecţiilor fungice sistemice	200 mg (5 ml) de trei ori pe zi. Fiecare doză de Noxafil trebuie administrată în timpul sau imediat după masă sau după un supliment nutriţional la pacienţii care nu tolerează alimentele pentru a ameliora absorbţia orală şi pentru a garanta obţinerea unei expuneri corespunzătoare la medicament. 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 Noxafil 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 mm^3.

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 suspensie orală nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Două alte formulări cu administrare orală, Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil comprimate, sunt disponibile pentru copii și adolescenți.

Mod de administrare
Pentru administrare orală

Suspensia orală trebuie bine agitată înainte de utilizare.

4.3 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).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate
Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucişată între posaconazol şi alte antifungice de tip azol. Utilizarea posaconazolului 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 evaluate testele 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.

Interacţiuni 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 şi posibilităţii 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 şi alte reacţii adverse grave, incluzând convulsii, neuropatie periferică, sindrom de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic şi ileus paralitic. Administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienţilor 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), efavirenz şi cimetidină
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).

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.

Reacţie de fotosensibilitate
Posaconazolul poate determina un risc crescut de apariție a unei reacţii de fotosensibilitate. Pacienţii trebuie sfătuiţi 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*).

Glucoză
Acest medicament conţine glucoză aproximativ 1,75 g per 5 ml suspensie. Pacienţii cu sindrom rar de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

Benzoat de sodiu
Acest medicament conține benzoat de sodiu (E211) 10 mg per 5 ml suspensie.

Alcool benzilic
Acest medicament conține alcool benzilic până la 1,25 mg per 5 ml suspensie. Alcoolul benzilic poate determina reacții anafilactoide.

Propilenglicol
Acest medicament conține propilenglicol (E1520) până la 24,75 mg per 5 ml suspensie.

4.5 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.

Rifabutină
Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (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.

Flucloxacilină
Flucloxacilina (un inductor CYP450) poate scădea concentrațiile plasmatice de posaconazol. Administrarea concomitentă de posaconazol şi flucloxacilină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depăşeşte riscul (vezi pct. 4.4).

Efavirenz
Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 H_2 şi inhibitori ai pompei de protoni
Concentraţiile plasmatice ale posaconazolului (C_{max} şi ASC) au scăzut cu 39% atunci când acesta a fost administrat în asociere cu cimetidină (400 mg de două ori pe zi) din cauza scăderii absorbţiei posibil secundar scăderii secreţiei de acid gastric. Administrarea în asociere de posaconazol cu antagonişti ai receptorilor H_2 trebuie evitată, dacă este posibil. Similar, administrarea a 400 mg posaconazol cu esomeprazol (40 mg zilnic) a scăzut valoarea medie a C_{max} şi ASC cu 46%, respectiv 32%, comparativ cu administrarea a 400 mg posaconazol în monoterapie. Administrarea în asociere a posaconazolului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată, dacă este posibil.

Alimente
Absorbţia posaconazolului este crescută semnificativ de administrarea concomitentă cu alimente (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

<u>Efectele posaconazolului asupra altor medicamente</u>
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, dacă posaconazolul nu este administrat într-un mod strict

standardizat în timpul meselor, având în vedere efectul important al alimentelor asupra expunerii la posaconazol (vezi pct. 5.2).

Terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină 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 şi 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 creşte 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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, C_{max} 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, C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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.

4.6 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 1,7 ori mai mare decât schema de tratament cu 400 mg de două ori pe zi, bazat pe concentraţiile plasmatice la starea de echilibru la voluntarii sănătoşi) sau la şobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (de 2,2 ori mai mare decât schema de tratament cu 400 mg de două ori pe zi). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilităţii la om.

4.7 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.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

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.

Listă tabelară a reacţiilor adverse
În cadrul clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvenţă, utilizând următoarele grupe: 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, stare de rău, 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 suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.
§ 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, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

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.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivaţi de triazol, 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
Valorile critice ale CMI pentru posaconazol conform EUCAST [sensibilitate (S); rezistenţă (R)]:
- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Datele disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili valori critice clinice în cazul altor specii de *Candida*.

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.

Relaţia farmacocinetică/farmacodinamică
S-a observat o corelaţie între expunerea totală la medicament raportată la CMI (ASC/CMI) şi rezultatul clinic. Raportul critic la subiecţii cu infecţie cu *Aspergillus* a fost ~200. La pacienţii infectaţi cu *Aspergillus* este deosebit de important să se asigure realizarea concentraţiilor plasmatice maxime (vezi pct. 4.2 şi 5.2 despre doza recomandată şi efectul alimentelor asupra absorbţiei).

Experienţa clinică

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 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 3, 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 3. 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.[1]	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%)

Specii de *Fusarium*
11 din 24 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.

Tratamentul candidozelor orofaringiene (COF) sensibile la azoli
A fost efectuat un studiu controlat, randomizat, cu evaluator orb la pacienţii cu infecţie HIV cu candidoză orofaringiană sensibilă la azoli (de la majoritatea pacienţilor din studiu se izolase C. albicans la momentul iniţial). Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost reprezentat de rata de succes clinic (definit ca vindecare sau ameliorare) după 14 zile de tratament. Pacienţii au fost trataţi cu suspensie orală de posaconazol sau de fluconazol (atât posaconazolul cât şi fluconazolul au fost administrate după cum urmează: 100 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmat de 100 mg o dată pe zi timp de 13 zile).

Ratele de răspuns clinic din acest studiu sunt prezentate mai jos, în Tabelul 4.
Posaconazolul nu s-a demonstrat a fi inferior fluconazolului în ceea ce priveşte rata de succes clinic în Ziua 14, precum şi la 4 săptămâni de la finalul tratamentului.

Tabel 4. Ratele de succes clinic în candidoza orofaringiană

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

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

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.

[1] Inclusiv alte specii mai puţin frecvente sau specii necunoscute

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 IFS 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 IFS 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 IFS 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 IFS 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 5 şi 6 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 5. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a infecţiilor fungice sistemice.

Studiu	**Posaconazol suspensie orală**	**Control[a]**	**Valoarea-P**
Procentul (%) de pacienţi cu IFS dovedite/probabile			
Perioada de tratament[b]			
1899[d]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316[e]	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Perioada de timp stabilită[c]			
1899[d]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 [d]	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Toţi randomizaţi

e: Toţi trataţi

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

Studiu	Posaconazol suspensie orală	Control[a]
Procentul (%) de pacienţi cu aspergiloză dovedită/probabilă		
Perioada de tratament[b]		
1899[d]	2/304 (1)	20/298 (7)
316[e]	3/291 (1)	17/288 (6)
Perioada de timp stabilită[c]		
1899[d]	4/304 (1)	26/298 (9)
316 [d]	7/301 (2)	21/299 (7)

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

a. FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile
c. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul iniţial până la 111 zile de la momentul iniţial.
d. Toţi randomizaţi
e. 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 IFS (P= 0,0209).

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

Copii şi adolescenţi
Nicio doză de posaconazol suspensie orală nu ar putea fi recomandată la copii și adolescenți. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea altor formulări ale posaconazolului (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Pentru informații suplimentare, consultați RCP-ul acestora.

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 ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) faţă de momentul iniţial.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Posaconazolul se absoarbe într-un t_{max} mediu de 3 ore (la pacienţii care se alimentează). Farmacocinetica posaconazolului este liniară după administrarea unei doze unice sau a unor doze multiple de până la 800 mg, în timpul unei mese bogate în lipide. Nu s-a observat creşterea suplimentară a expunerii în cazul administrării de doze zilnice mai mari de 800 mg la pacienţi sau voluntari sănătoşi. În repaus alimentar, ASC creşte mai puţin în raport cu dozele peste 200 mg. La voluntari sănătoşi, aflaţi în repaus alimentar, divizarea dozei zilnice totale (800 mg) în patru prize zilnice a 200 mg comparativ cu două prize zilnice a 400 mg, s-a dovedit a creşte expunerea posaconazolului de 2,6 ori.

Efectul alimentelor asupra absorbţiei orale la voluntarii sănătoşi
Absorbţia posaconazolului a fost semnificativ crescută în cazul administrării posaconazol 400 mg (o dată pe zi) în timpul şi imediat după un prânz bogat în grăsimi (~ 50 grame grăsimi), comparativ cu administrarea înainte de masă, C_{max} şi ASC având o creştere de aproximativ 330%, respectiv 360%. ASC pentru posaconazol este: de 4 ori mai mare în cazul administrării cu o masă bogată în grăsimi (~ 50 grame grăsimi) şi de aproximativ 2,6 ori mai mare în cazul administrării cu o masă fără grăsimi sau cu un supliment nutriţional (14 grame grăsimi) comparativ cu starea de repaus alimentar (vezi pct. 4.2 şi 4.5).

Distribuţie
Posaconazolul este absorbit lent şi eliminat lent, are un volum aparent de distribuţie mare (1774 litri) şi 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 se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătăţire plasmatică mediu ($t_{½}$) de 35 ore (între 20 şi 66 ore). După administrarea de posaconazol marcat cu ^{14}C, radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14% din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2% din doza radiomarcată este compusul de bază). Starea la echilibru este atinsă după administrarea timp de 7-10 zile de doze multiple.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi (< 18 ani)
După administrarea a 800 mg posaconazol 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 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 18 şi 64 ani (817 ng/ml). În mod similar, în studiile privind profilaxia, concentraţia medie de posaconazol (C_{med}) la starea de echilibru de la zece adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 13 şi 17 ani) a fost în medie comparabilă cu C_{med} de la pacienţii adulţi (cu vârsta ≥ 18 ani). Într-un studiu care a inclus 136 copii și adolescenți cu neutropenie, cu vârsta cuprinsă între 11 luni și 17 ani, aproximativ 50% dintre aceștia au atins obiectivul prestabilit (în Ziua 7, C_{med} a fost cuprinsă între 500 ng/ml și 2500 ng/ml), după ce au fost tratați cu posaconazol suspensie orală în doze de până la 18 mg/kg/zi, divizate în trei prize zilnice. În general, expunerile au avut tendința să fie mai mari la pacienții cu vârstă mai mare (7 până la < 18 ani) comparativ cu pacienții cu vârstă mai mică (2 până la < 7 ani).

Sex
Farmacocinetica posaconazolului este comparabilă la bărbaţi şi femei.

Pacienţi vârstnici
La subiecţii vârstnici (24 pacienţi cu vârsta ≥ 65 ani) a fost observată o creştere a C_{max} (26%) şi a ASC (29%) faţă de pacienţii mai tineri (24 pacienţi cu vârste între 18 şi 45 ani). Cu toate acestea, în studiile de eficacitate clinică, profilul de siguranţă al posaconazolului a fost similar în cazul pacienţilor tineri şi al celor vârstnici.

Rasă
La subiecţii ce aparţin rasei negre s-a înregistrat o uşoară scădere (16%) a ASC şi C_{max} 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, C_{med} este scăzută cu 25%, iar la pacienții < 50 kg, C_{med} 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 m^2); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), 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.

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 ($t_{½}$) 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.

5.3 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 şobolani şi câini s-au observat efecte de supresie a corticosuprarenalei la expuneri egale sau mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii 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 câini şi maimuţe, 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 şobolani 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 maimuţe, la expuneri sistemice de 4,6 ori mai mari decât concentraţiile plasmatice 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 şobolani, la expuneri sistemice de 1,4 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mmHg) la şobolani şi maimuţe la expuneri sistemice de 1,4 şi respectiv 4,6 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 şobolani. 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 iepuri, 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.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Polisorbat 80
Simeticonă
Benzoat de sodiu (E211)
Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Glicerol
Gumă xantan
Glucoză lichidă
Dioxid de titan (E171)
Aromă artificială de cireşe conţinând alcool benzilic şi propilenglicol (E1520)
Apă purificată

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul sigilat: 3 ani

După prima deschidere a flaconului: 4 săptămâni

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon (sticlă brună tip IV) care conţine 105 ml suspensie orală, închis cu capac din plastic prevăzut cu sistem de siguranţă pentru copii (polipropilenă) şi o linguriţă dozatoare (polistiren) cu 2 gradaţii: 2,5 ml şi 5 ml.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 25 octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine 100 mg de posaconazol.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent (comprimat)
Comprimat cu înveliș de culoare galbenă, sub formă de capsulă, cu o lungime de 17,5 mm, marcat cu „100” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Comprimatele gastrorezistente Noxafil sunt indicate pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la adulţi (vezi pct. 4.2 şi 5.1):
- Aspergiloză invazivă

Comprimatele gastrorezistente Noxafil sunt indicate pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și la adulţi (vezi pct. 4.2 și 5.1):
- Aspergiloză invazivă la pacienţii cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienţii 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.

Comprimatele gastrorezistente Noxafil sunt indicate şi pentru profilaxia infecţiilor fungice sistemice la următorii copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și pacienţi 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.

Pentru utilizare în candidoză orofaringiană, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil suspensie orală.

4.2 Doze şi mod de administrare

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

Non-interschimbabilitatea dintre Noxafil comprimate și Noxafil suspensie orală

Comprimatul şi suspensia orală nu trebuie utilizate unul în locul celuilalt din cauza diferențelor dintre aceste două formulări privind frecvența de dozare, administrarea cu alimentele și concentrația atinsă de medicament în plasmă. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare formulare.

Doze
Noxafil este disponibil şi sub formă de suspensie orală 40 mg/ml, 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Comprimatele Noxafil determină, în general, expuneri plasmatice mai mari la medicament decât Noxafil suspensie orală, atât în cazul administrării cu alimente, cât şi în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, comprimatele reprezintă formularea preferată pentru optimizarea concentraţiilor plasmatice.

Doza recomandată la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și la adulţi este prezentată în Tabelul 1.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este recomandat pentru utilizarea pe cale orală la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, care au greutatea corporală de 40 kg sau mai puțin. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

Tabel 1. Doza recomandată la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și la adulţi, în funcţie de indicaţie

Indicaţie	**Doza şi durata tratamentului** (vezi pct. 5.2)
Tratamentul aspergilozei invazive (numai pentru adulţi)	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 legătură cu 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.

Indicaţie	Doza şi durata tratamentului (vezi pct. 5.2)
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 Noxafil 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 mm^3.

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 nu au fost stabilite la copii cu vârsta sub 2 ani.
Nu sunt disponibile date clinice.

Mod de administrare
Pentru administrare orală

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

4.3 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).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate
Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucişată între posaconazol şi alte antifungice de tip azol. Utilizarea posaconazolului 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 evaluate testele 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.

Interacţiuni 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 şi posibilitatăţii 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 şi alte reacţii adverse grave, incluzând convulsii, neuropatie periferică, sindrom de secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic şi ileus paralitic. Administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienţilor 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).

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.

Reacție de fotosensibilitate
Posaconazolul poate determina un risc crescut de apariție a unei reacţii de fotosensibilitate. Pacienţii trebuie sfătuiţi 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*).

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

4.5 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.

Rifabutină
Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (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.

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).

Efavirenz
Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 H_2 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 H_2 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 H_2 şi inhibitori ai pompei de protoni.

<u>Efectele posaconazolului asupra altor medicamente</u>
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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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, C_{max} 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, C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 şi 100 mg timp de 7 zile la 12 pacienţi, a crescut C_{max} 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.

4.6 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, bazat pe concentraţiile plasmatice la starea de echilibru la pacienți) sau la şobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (de 2,6 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg, bazat pe concentraţiile plasmatice la starea de echilibru la pacienți). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilităţii la om.

4.7 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.

4.8 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 comprimat a fost evaluată la 104 voluntari sănătoşi și 230 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 comprimat a fost evaluată la 288 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 efectuat TCSH, 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 pacienţi înscrişi 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 şi 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 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 frecvenţă necunoscută:	 erupţie cutanată tranzitorie, prurit ulceraţii bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteşii sindrom Stevens-Johnson, erupţie veziculară reacţie 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:	pirexie (febră), astenie, fatigabilitate
Mai puţin frecvente:	edem, durere, frisoane, greață, disconfort la nivelul pieptului, intoleranţa la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei
Rare:	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 suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.
§ 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, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 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.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivaţi de triazol, 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.

Rezistență
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
Valorile critice ale CMI pentru posaconazol conform EUCAST [sensibilitate (S); rezistenţă (R)]:
- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Datele disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili valori critice clinice în cazul altor specii de *Candida*.

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.

Experiența 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 şi Ziua 84, în cadrul populaţiilor ITT şi 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 zi în 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 (C_{min}) pentru un număr mai mare de pacienţi. Pe baza concentraţiilor medii C_{min} s-a putut calcula o concentraţie medie previzionată (C_{med}) pentru

186 subiecţi cărora li s-a administrat o doză de 300 mg. Analiza FC realizată pe pacienţii C_{med} a arătat că 81% dintre subiecții trataţi cu doză de 300 mg o dată pe zi au obţinut C_{med} previzionată la starea de echilibru între 500 şi 2500 ng/ml. Un pacient (< 1%) a prezentat C_{med} previzionată sub 500 ng/ml şi 19% dintre pacienţi au prezentat C_{med} previzionată peste 2500 ng/ml. Subiecţii au atins C_{med} medie previzionată de 1970 ng/ml la starea de echilibru.

În Tabelul 5 este prezentată o comparație a expunerii (C_{med}) 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 C_{med} utilizând cuartile ale pacienţilor din cadrul studiilor pivot cu posaconazol comprimat şi 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 pC_{med} (ng/ml)**	**Interval C_{med} (ng/ml)**	**Interval C_{med} (ng/ml)**	**Interval C_{med} (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

pC_{med}: C_{med} previzionată
C_{med} = concentraţie medie măsurată la starea de echilibru
*20 pacienţi au primit 200 mg o dată pe zi (Ziua 1, 200 mg de două ori pe zi)

<u>*Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală*</u>

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 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%)

Specii de *Fusarium*
11 din 24 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.

[2] Inclusiv alte specii mai puţin frecvente sau specii necunoscute

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	Control[a]	Valoarea-P
Procentul (%) de pacienţi cu IFI dovedite/probabile			
Perioada de tratament[b]			
1899[d]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316[e]	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Perioada de timp stabilită[c]			
1899[d]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 [d]	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.
a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile.
c: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul 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	Control[a]
Procentul (%) de pacienţi cu aspergiloză dovedită/probabilă		
Perioada de tratament[b]		
1899[d]	2/304 (1)	20/298 (7)
316[e]	3/291 (1)	17/288 (6)
Perioada de timp stabilită[c]		
1899[d]	4/304 (1)	26/298 (9)
316 [d]	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.
a. FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile
c. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul iniţial până la 111 zile de la momentul iniţial.
d. Toţi randomizaţi
e. 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 (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți și de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea la copii cu vârsta sub 2 ani.

Nu sunt disponibile date.

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 ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) faţă de momentul iniţial.

5.2 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 detratament recomandate).

Absorbţie
Comprimatele de posaconazol sunt absorbite într-un T_{max} 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, $ASC_{0\text{-}72\ ore}$ şi C_{max} au fost mai mari faţă de administrarea în condiţii de repaus alimentar (51% şi 16% pentru $ASC_{0\text{-}72\ ore}$ şi respectiv C_{max}). Pe baza unui model farmacocinetic populațional, valoarea C_{med} 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 ($t_{½}$) de 29 ore (între 26 şi 31 ore) şi un clearance aparent mediu între 7,5 şi 11 l/oră. După administrarea de posaconazol marcat cu ^{14}C, radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14% din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2% din doza radiomarcată este compusul de bază). 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 posaconazolului 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**	**C_{med} (ng/ml)**	**C_{min} (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 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 18 şi 64 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 (C_{med}) la echilibru de la zece adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 13 şi 17 ani) a fost în medie comparabilă cu C_{med} 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 de pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de vârstă. C_{med} a

posaconazolului este, în general, comparabilă între pacienții tineri și cei vârstnici (≥ 65 ani); cu toate acestea, C_{med} 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 C_{max} 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, C_{med} este scăzută cu 25%, iar la pacienții < 50 kg, C_{med} 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 m^2); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), 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 ($t_{½}$) 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.

5.3 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 şobolani şi câini s-au observat efecte de supresie a corticosuprarenalei la expuneri egale sau mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii 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 câini şi maimuţe, 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 şobolani 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 maimuţe, 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 şobolani, 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 şobolani şi maimuţe 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 şobolani. 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 iepuri, 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 utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioda ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului
Acetat succinat de hipromeloză
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză (E463)
Dioxid de siliciu pentru uz dentar
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Învelişul comprimatului
Alcool polivinilic

Macrogol 3350
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente sunt ambalate într-un blister laminat din PVC/policlorotrifluoretilenă cu folie de aluminiu perforabilă.

Noxafil comprimate gastrorezistente sunt ambalate într-un blister în cutii de 24 (2x12) sau 96 (8x12) comprimate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/002	24 comprimate
EU/1/05/320/003	96 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 25 octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 300 mg de posaconazol.
Fiecare ml conține 18 mg de posaconazol.

Excipienţi cu efect cunoscut
Fiecare flacon conține sodiu 462 mg (20 mmoli).
Fiecare flacon conține ciclodextrină (sub formă de betadex sulfobutil eter de sodiu (SBECD)) 6680 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
Lichid limpede, incolor până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la adulţi (vezi pct. 4.2 și 5.1):
- Aspergiloză invazivă

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la pacienţii adulţi și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):
- Aspergiloză invazivă la pacienţii cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienţii 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.

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil este indicat şi pentru profilaxia infecţiilor fungice sistemice la următorii pacienţi adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani (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.

Pentru utilizare în candidoză orofaringiană, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil suspensie orală.

4.2 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.

Doze
Noxafil este disponibil şi pentru administrare orală (Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente, suspensie orală 40 mg/ml şi 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală). Se recomandă schimbarea la administrarea orală imediat ce starea pacientului permite (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

Tabel 1. Doza recomandată în funcţie de indicaţie

Indicaţie	**Doza şi durata tratamentului** (vezi pct. 5.2)
Tratamentul aspergilozei invazive (numai pentru adulţi)	Doza de încărcare de 300 mg Noxafil (300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă sau trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă sau trei comprimate de 100 mg) o dată pe zi. Fiecare doză de comprimat se poate administra fără legătură cu 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	**Adulți:** Doza de încărcare de 300 mg Noxafil de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg o dată pe zi. Durata tratamentului se stabileşte în funcţie de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie şi de răspunsul clinic.
	Copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani: Doza de încărcare de 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) o dată pe zi. Durata tratamentului se stabileşte în funcţie de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie şi de răspunsul clinic.

Indicaţie	Doza şi durata tratamentului (vezi pct. 5.2)
Profilaxia infecţiilor fungice sistemice	**Adulți:** Doza de încărcare de 300 mg Noxafil de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg o dată pe zi. Durata tratamentului este stabilită în funcţie de recuperarea din starea de neutropenie sau imunosupresie. La pacienţii cu LMA sau cu SMD, profilaxia cu Noxafil 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 mm^3.
	Copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani: Doza de încărcare de 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) o dată pe zi. 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 Noxafil 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 mm^3.

Noxafil trebuie administrat printr-o linie venoasă centrală, incluzând un cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) prin perfuzie intravenoasă lentă în aproximativ 90 de minute. Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în bolus. Dacă nu este disponibil un cateter venos central, o singură perfuzie poate fi administrată prin intermediul unui cateter venos periferic. Când perfuzia este administrată prin intermediul unui cateter venos periferic, aceasta se va administra in aproximativ 30 de minute (vezi pct. 4.8 și 6.6).

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
La pacienții care prezintă insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), se anticipează apariția acumulării unui excipient al soluției intravenoase, betadex sulfobutil eter de sodiu (SBECD). Formele orale ale Noxafil trebuie utilizate la acești pacienți cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă. Valorile creatininei serice trebuie atent monitorizate la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

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 nu au fost stabilite la copii cu vârsta sub 2 ani.
Nu sunt disponibile date clinice.
Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza problemelor legate de siguranța pre-clinică (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare
Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil necesită diluție (vezi pct. 6.6) înainte de administrare.
Noxafil trebuie administrat printr-o linie venoasă centrală, incluzând un cateter venos central sau

cateter venos central inserat periferic (CVP) prin perfuzie intravenoasă (i.v.) lentă în aproximativ 90 de minute (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 4.8).
Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în bolus.

Dacă nu este disponibil un cateter venos central, poate fi administrată o singură perfuzie prin intermediul unui cateter venos periferic. Când este administrată prin intermediul unui cateter venos periferic, perfuzia se va administra în aproximativ 30 de minute pentru a reduce posibilitatea de reacții la locul de perfuzare (vezi pct. 4.8).

4.3 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).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Toxicitate hepatică
Reacţii hepatice (de exemplu creşteri 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 pacienților cu insuficiență renală severă
Având în vedere variabilitatea expunerii, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați pentru suprainfecții fungice (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Monitorizarea funcţiei hepatice
La începutul tratamentului cu posaconazol şi pe parcursul acestuia trebuie evaluate testele 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.
La pacienți, concentrațiile medii plasmatice maxime (C_{max}) după administrarea de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt de 4 ori mai mari comparativ cu administrarea soluției orale. Un efect mărit asupra intervalului QTc nu poate fi exclus. Se recomandă atenție deosebită în astfel de cazuri în care posaconazolul este administrat periferic, durata recomandată de 30 minute poate crește în continuare C_{max}.

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 şi 4.5). Pentru informații detaliate, a se consulta RCP pentru venetoclax.

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

Expunerea plasmatică
Concentațiile plasmatice după administrarea intravenoasă de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt în general mai mari decât cele obținute cu posaconazol suspensie orală. După administrarea posaconazol, concentațiile plasmatice de posaconazol pot crește în timp, la unii pacienți (vezi pct. 5.2).

Evenimente tromboembolice
Evenimentele tromboembolice au fost identificate ca un risc potențial pentru posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă, dar nu au fost observate în studiile clinice. Tromboflebita a fost observată în studiile clinice. Se recomnadă prudență la orice semn sau simptom al evenimentelor tromboembolice (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Reacţie de fotosensibilitate
Posaconazolul poate determina un risc crescut de apariție a unei reacţii de fotosensibilitate. Pacienţii trebuie sfătuiţi 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*).

Sodiu
Acest medicament conține sodiu 462 mg (20 mmoli) per flacon, echivalent cu 23% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.
Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 46% din consumul maxim zilnic admis de sodiu recomandat de OMS.
Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este considerat cu conținut crescut de sodiu. Acest aspect trebuie luat în considerare în special la persoanele care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Ciclodextrină
Acest medicament conține ciclodextrină 6680 mg per flacon.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Următoarele informaţii au fost obţinute din datele existente pentru posaconazol suspensie orală sau datele preliminare pentru comprimate. Toate interacțiunile cu posaconazol suspensie orală, cu excepția celor care influențează absorbția posaconazolului (prin pH-ul gastric și motilitate) sunt considerate relevante și pentru posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă.

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.

Rifabutină
Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (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.

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 depășește riscul (vezi pct. 4.4).

Efavirenz
Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} şi ASC ale posaconazolului cu 45% și 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 C_{max} 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 C_{max} 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.

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.

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
După administrare orală, posaconazol a crescut C_{max} 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 orală de doze repetate de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, timp de 16 zile) a crescut C_{max} 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 C_{max} 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, C_{max} 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, C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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.

<u>Copii şi adolescenţi</u>
Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

<u>Sarcina</u>
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 (expunere de 2,8 ori mai mare decât cea obținută cu doza de 300 mg administrată intravenos la om) sau la şobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (expunere de 3,4 ori mai mare decât cea obținută cu doza de 300 mg administrată intravenos la pacienți). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilităţii la om.

4.7 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.

4.8 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 concentrat pentru soluție perfuzabilă
Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 72 voluntari sănătoşi și 268 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 comprimat a fost evaluată la 288 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.

Posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost investigat doar la pacienţi cu LMA şi SMD şi la cei cărora li s-a efectuat TCSH, cu risc de BGcG. Durata maximă a expunerii la concentratul pentru soluție perfuzabilă a fost mai mică decât în cazul suspensiei orale. Expunerea plasmatică determinată de soluția perfuzabilă a fost mai mare decât cea observată în cazul suspensiei orale.

În studiile inițiale pe voluntari sănătoşi, administrarea unei doze unice de de posaconazol perfuzabil pe parcursul a 30 minute prin intermediul unui cateter venos periferic a fost asociată cu o incidență a reacțiilor la nivelul locului de perfuzare de 12% (4% incidență de tromboflebită). Administrarea dozelor multiple de posaconazol prin intermediul unui cateter venos periferic a fost asociată cu tromboflebită (incidență 60%). De aceea, în studiile ulterioare administrarea de posaconazol a fost realizată prin intermediul unui cateter venos central. Dacă un cateter venos central nu era deja disponibil, pacienților li se administra o singură perfuzie în 30 minute prin intermediul unui cateter venos periferic. Administrarea perfuziei periferice în mai mult de 30 minute duce la o incidență crescută a reacțiilor la locul de administrare și tromboflebită.

Singuranța administrării de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 268 pacienţi în studii clinice. Pacienţii au fost înscrişi într-un studiu farmacocinetic şi de siguranţă

non-comparativ, efectuat cu posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă administrat ca antifungic profilactic (Studiul 5520). La 11 pacienţi s-a administrat o doză unică de 200 mg posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă, la 21 pacienți s-a administrat doză zilnică de 200 mg pentru perioada mediană de 14 zile, iar la 237 pacienţi s-a administrat o doză zilnică de 300 mg pentru o medie de 9 zile. Nu sunt disponibile date pentru administrarea > 28 zile. Datele de siguranță la vârstnici sunt limitate.

Reacţia adversă cea mai frecvent raportată (> 25%) cu debut în timpul fazei de administrare intravenoasă a posaconazol 300 mg o dată pe zi a fost diareea (32%).

Cea mai frecvent raportată reacţie adversă (> 1%) care a dus la întreruperea administrării de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă 300 mg o dată pe zi a fost LMA (1%).

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.

Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă
Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 115 copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani pentru utilizarea în scop profilactic. Copiii și adolescenții imunocompromiși, cu neutropenie cunoscută sau anticipată, au fost expuși la posaconazol în doze de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg sau 6 mg/kg.

Reacțiile adverse raportate au fost, în general, în concordanță cu cele așteptate la o populație oncologică de copii și adolescenți care urmează tratament pentru o afecțiune malignă sau cu profilul de siguranță al posaconazolului la adulți.

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent (> 2%) în timpul tratamentului au fost creșterea valorilor alanin aminotransferazei (2,6%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (3,5%) și erupție cutanată tranzitorie (2,6%).

Listă tabelară a reacțiilor adverse
În cadrul clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvenţă, utilizând următoarele grupe: 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:	neutropenie
Mai puţin frecvente:	trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic
Rare:	sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puţin frecvente:	reacţii alergice
Rare:	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, tromboflebită, 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, toxicitatea 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 frecvenţă necunoscută:	 erupţie cutanată tranzitorie, prurit ulceraţii bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteşii sindrom Stevens-Johnson, erupţie veziculară reacţie 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, durere la locul de perfuzare, flebită la locul de perfuzare, tromboză la locul de perfuzare, 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 suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.
§ Vezi pct. 4.4.

Descrierea reacţiilor adverse selectate
Tulburări hepatobiliare
În timpul supravegherii după punerea pe piaţă 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, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu privire la supradozele de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă.

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.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

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 semnificaţia 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 concentraţie 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 şi *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
Valorile critice ale CMI pentru posaconazol conform EUCAST [sensibilitate (S); rezistenţă (R)]:
- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Datele disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili valori critice clinice în cazul altor specii de *Candida*.

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.

Experiența clinică

Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă
Studiul 5520 a fost un studiu multicentric non-comparativ realizat pentru evaluarea proprietăţilor farmacocinetice, siguranţei şi tolerabilităţii posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă.

În studiul 5520 au fost înrolați un total de 279 pacienți, din care la 268 s-a administrat cel puțin o doză de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă. Cohorta 0 a fost concepută pentru a evalua tolerabilitatea la o doză unică de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă atunci când este administrată printr-o linie venoasă centrală.
Populația de pacienți din Cohortele 1 și 2 a inclus subiecți cu LMA sau SMD cărora li s-a administrat recent chimioterapie și care au dezvoltat sau s-a anticipat că vor dezvolta neutropenie semnificativă. Două grupuri de dozare diferite au fost evaluate în Cohortele 1 și 2: 200 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de 200 mg o dată pe zi ulterior (Cohorta 1) și 300 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de 300 mg o dată pe zi ulterior (Cohorta 2).

Populația de pacienți din Cohorta 3 a inclus: 1) pacienţi cu LMA sau SMD cărora li s-a administrat 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 care au primit tratament imunosupresor pentru prevenirea sau tratarea BGcG. Aceste tipologii de pacienți au fost studiate anterior într-un studiu pivot controlat pentru posaconazol suspensie orală. Pe baza rezultatelor farmacocinetice și de siguranță ale Cohortelor 1 şi 2, la toți pacienții din Cohorta 3 s-a administrat 300 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de 300 mg o dată pe zi ulterior.

Populația totală de pacienți a avut o medie de vârstă de 51 ani (interval = 18-82 ani), 95% aparțineau rasei albe, etnia majoritară nu a fost iberică sau latină (92%) și 55% au fost bărbați. În acest studiu au fost tratați 155 pacienți (65%) cu LMA sau SMD și 82 pacienți (35%) cu TCSH, ca afecțiuni principale la înrolarea în studiu.
S-au prelevat probe succesive ale parametrilor farmacocinetici în Ziua 1 și la starea de echilibru în Ziua 14 pentru toţi pacienții din Cohorta 1 şi 2 și în Ziua 10 pentru un subgrup din pacienții incluși în Cohorta 3. Această analiză farmacocinetică succesivă a demonstrat că 94% din pacienții tratați cu doză de 300 mg o dată pe zi au obţinut C_{med} la starea de echilibru între 500-2500 ng/ml [C_{med} a fost concentrația medie de posaconazol la starea de echilibru, calculată ca ASC/interval dozaj (24 ore)]. Această expunere a fost selectată pe baza considerentelor de farmacocinetică/farmacodinamie pentru posaconazol suspensie orală. La pacienții la care s-a administrat 300 mg o dată pe zi au obţinut C_{med} mediu la starea de echilibru de 1500 ng/ml.

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 intenție 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 populațiilor 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)

* Diferența 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 populației 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
Diferența 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 pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și cu concentrat pentru soluție perfuzabilă

Farmacocinetica și siguranța posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală au fost evaluate la 115 subiecți copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani într-un studiu non-randomizat, multicentric, deschis, efectuat cu creșterea secvențială a dozei (Studiul 097). Subiecții copii și adolescenți imunocompromiși, cu neutropenie cunoscută sau anticipată, au fost expuși la posaconazol în doze zilnice de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg sau 6 mg/kg (de două ori pe zi în Ziua 1). Tuturor celor 115 subiecți li s-a administrat inițial posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă timp de cel puțin 7 zile, iar 63 subiecți au fost trecuți la administrarea sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Durata medie generală a tratamentului (posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) tuturor subiecților tratați a fost de 20,6 zile (vezi pct. 5.2).

Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală

Aspergiloza invazivă
Într-un studiu non-comparativ al terapiei de salvare a fost evaluată administrarea unei doze de posaconazol suspensie orală de 800 mg/zi divizată în mai multe prize pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienți cu boală refractară la amfotericina B (incluzând formele farmaceutice liposomale)

sau 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 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 5, 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 5. 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.[3]	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%)

Specii de *Fusarium*
11 din 24 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.

[3] Inclusiv alte specii mai puţin frecvente sau specii necunoscute

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 6 şi 7 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 6. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a infecţiilor fungice sistemice

Studiu	Posaconazol suspensie orală	Control[a]	Valoarea-P
Procentul (%) de pacienţi cu IFI dovedite/probabile			
Perioada de tratament[b]			
1899[d]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316[e]	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Perioada de timp stabilită[c]			
1899[d]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 [d]	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.
a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile.
c: În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul iniţial până la 111 zile de la momentul iniţial.
d: Toţi randomizaţi
e: Toţi trataţi

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

Studiu	Posaconazol suspensie orală	Control[a]
Procentul (%) de pacienţi cu aspergiloză dovedită/probabilă		
Perioada de tratament[b]		
1899[d]	2/304 (1)	20/298 (7)
316[e]	3/291 (1)	17/288 (6)
Perioada de timp stabilită[c]		
1899[d]	4/304 (1)	26/298 (9)
316 [d]	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = fluconazol; ITZ = itraconazol; POS = posaconazol.
a. FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la ultima doză de medicament al studiului plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la ultima doză de medicament al studiului plus 7 zile
c. În studiul 1899 aceasta a fost perioada de la randomizare până la 100 zile după randomizare; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la momentul iniţial până la 111 zile de la momentul iniţial.
d. Toţi randomizaţi
e. 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 concentratului pentru soluție perfuzabilă 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 (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți și de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea Noxafil la copii cu vârsta sub 2 ani.

Nu sunt disponibile date.

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 ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) faţă de momentul iniţial.

5.2 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 pacienții 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 detratament recomandate).

Distribuţie
După administrarea a 300 mg posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilăpe parcursul a 90 minute, concentraţia plasmatică medie maximă la sfârșitul perfuziei a fost 3280 ng/ml (74% CV). Posaconazolul prezintă o farmacocinetică proporţională cu dozele, după doze unice şi multiple în intervalul de dozaj terapeutic (200-300 mg). Posaconazolul are un volum de distribuție de 261 l, indicând distribuţie extravasculară.

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

Metabolizare
Posaconazolul nu are metaboliţi circulanţi importanţi. 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 de posaconazol suspensie orală.

Eliminare
Posaconazolul, după administrarea a 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătăţire plasmatică ($t_{½}$) de 27 ore şi un clearance mediu de 7,3 l/oră. După administrarea de posaconazol sub formă de suspensie orală marcat cu ^{14}C, radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14 % din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2 % din doza radiomarcată este compusul de bază). 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).

Concentrațiile plasmatice de posaconazol după administrarea unei doze unice de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă au crescut într-o manieră mai mare decât proporţional cu doza în intervalul 50-200 mg; prin comparație, s-au observat creșteri dependente de doză în intervalul 200-300 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi
Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului, concentrațiile posaconazolului 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 8. 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**	**C_{med} (ng/ml)**	**C_{min} (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 concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol la copii și adolescenți în cadrul studiului privind tratamentul aspergilozei invazive (vezi pct. 4.2 și 5.3).

Parametrii farmacocinetici medii după administrarea de doze multiple de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă și posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală la copii și adolescenți cu neutropenie, cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani, sunt prezentate în Tabelul 9. Pacienții au fost înrolați în 2 grupe de vârstă și li s-a administrat posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă și posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală în doze de 6 mg/kg (maxim 300 mg) o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1) (vezi pct. 5.1).

Tabel 9. Rezumatul mediei geometrice a parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru (% CV geometric) după administrarea de doze multiple de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă

și posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală 6 mg/kg, la copii și adolescenți cu neutropenie sau la care se anticipează că vor dezvolta neutropenie

Grupa de vârstă	Tipul dozei	N	$ASC_{0-24\ ore}$ (ng·oră/ml)	C_{med}* (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	T_{max}† (ore)	Cl/F‡ (l/oră)
2 până la < 7 ani	IV	17	31100 (48,9)	1300 (48,9)	3060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57 - 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23000 (47,3)	960 (47,3)	1510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17 - 7,92)	4,60 (35,2)
7 până la 17 ani	IV	24	44200 (41,5)	1840 (41,5)	3340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33 - 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25000 (184,3)	1040 (184,3)	1370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00 - 4,00)	8,39 (190,3)

IV = posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă; PFS = posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; $ASC_{0-24\ ore}$ = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero până la 24 ore; C_{max} = concentrația maximă observată; C_{min} = concentrația plasmatică minimă observată; T_{max} = timpul concentrației maxime observate; Cl/F = clearance-ul aparent total în organism
* C_{med} = concentrațiile medii în timp (adică $ASC_{0-24\ ore}$/24 ore)
† Mediana (minim-maxim)
‡ Clearance (Cl pentru IV și Cl/F pentru PFS)

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului și anticipează expunerile la copii și adolescenți, obiectivul expunerii privind atingerea concentrației medii (C_{med}) de posaconazol la starea de echilibru de aproximativ 1200 ng/ml și $C_{med} \geq 500$ ng/ml la aproximativ 90% dintre pacienți se realizează cu doza recomandată de posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Simulările, utilizând modelul farmacocinetic populational, anticipează o $C_{med} \geq 500$ ng/ml la 90% dintre copii și adolescenți care au greutatea corporală de cel puțin 40 kg după administrarea dozei pentru adulți de posaconazol comprimate gastrorezistente (300 mg de două ori pe zi în Ziua 1 și 300 mg o dată pe zi începând din Ziua 2).

Analiza farmacocinetică populațională a posaconazolului la copii și adolescenți sugerează faptul că vârsta, sexul, insuficiența renală și etnia nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii posaconazolului.

Sex
Farmacocinetica posaconazolului concentrat pentru soluție perfuzabilă este comparabilă la bărbați și 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 de pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de vârstă. C_{med} a posaconazolului este, în general, comparabilă între pacienții tineri și cei vârstnici (≥ 65 ani); cu toate acestea, C_{med} 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 posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă 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 de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă în rândul diferitelor rase sunt insuficiente.

La subiecţii ce aparţin rasei negre s-a înregistrat o uşoară scădere (16%) a ASC şi C_{max} 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, C_{med} este scăzută cu 25%, iar la pacienții < 50 kg, C_{med} 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 m^2); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), 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. Având în vedere variabilitatea expunerii, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru suprainfecții fungice (vezi pct. 4.2).

Recomandări similare se aplică şi în cazul concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific utilizând concentratul pentru soluție perfuzabilă 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 ($t_{½}$) 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 concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific utilizând concentratul pentru soluție perfuzabilă de posaconazol.

5.3 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 şobolani şi câini s-au observat efecte de supresie a corticosuprarenalei la expuneri egale sau mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii 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 câini şi maimuţe, 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 şobolani 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 maimuţe, cu concentraţii plasmatice maxime de 8,9 ori mai mari decât concentraţiile obţinute la doze terapeutice la om nu s-au evidenţiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT şi QTc la administrarea a 300 mg în perfuzie intravenoasă. Ecocardiografia nu a evidenţiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranţă cu doze repetate, la şobolani, la expuneri sistemice de 2,2 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mmHg) la şobolani şi maimuţe la expuneri sistemice de 2,2 şi respectiv 8,9 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Pe parcursul unui studiu cu doze repetate, cu durata de o lună, efectuat la maimuțe, a fost observată o incidență a trombozei/emboliei pulmonare fără legatură cu doza. Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestui rezultat.

S-au efectuat studii de toxicitate reproductivă şi de dezvoltare peri- şi postnatală la şobolani. 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 iepuri, 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 utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioda ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Betadex sulfobutil eter de sodiu (SBECD)
Edetat disodic
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Noxafil nu trebuie diluat cu:

soluție Ringer lactat
glucoză 5% și soluție Ringer lactat

bicarbonat de sodiu 4,2%

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, odată amestecat, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizată imediat, soluția poate fi păstrată până la 24 ore la frigider 2°C-8°C. Acest medicament este numai pentru administrare unică.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutilic şi sigiliu de aluminiu, conţinând 16,7 ml soluție.
Mărime de ambalaj: 1 flacon.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Instrucțiuni de administrare pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă

- Se aduce flaconul de Noxafil păstrat la frigider la temperatura camerei.
- Se transferă în mod aseptic 16,7 ml posaconazol într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă conținând un amestec solvent compatibil (vezi mai jos lista cu solvenți) utilizând volumul cuprins între 150 ml și 283 ml, în funcție de concentrația finală care trebuie obținută (de cel puțin 1 mg/ml și de cel mult 2 mg/ml).
- Se administrează printr-o linie venoasă centrală, incluzând un cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) în perfuzie intravenoasă lentă în aproximativ 90 minute. Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în bolus.
- Dacă nu este disponibil un cateter venos central, o singură perfuzie poate fi administrată prin intermediul unui cateter venos periferic, volumul utilizat fiind cel necesar pentru obținerea unei diluții de aproximativ 2 mg/ml. Când este administrată prin intermediul unui cateter venos periferic, perfuzia se va administra în aproximativ 30 de minute.
  Notă: În studiile clinice, perfuziile multiple administrate pe cale periferică prin aceeași venă au dus la reacții la locul de perfuzare (vezi pct. 4.8).
- Noxafil este pentru administrare unică.

Următoarele medicamente pot fi administrate simultan prin aceeași linie intravenoasă (sau canula), cu Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Sulfat de amikacină
Caspofungină
Ciprofloxacină
Daptomicină
Clorhidrat de dobutamină
Famotidină
Filgrastim
Sulfat de gentamicină
Clorhidrat de hidromorfonă

Levofloxacină
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Sulfat de morfină
Bitartrat de noradrenalină
Clorură de potasiu
Clorhidrat de vancomicină

Orice medicamente care nu sunt enumerate în tabelul de mai sus nu ar trebui să fie administrate concomitent cu Noxafil prin aceeași linie intravenoasă (sau canulă).

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie inspectat vizual dacă conţine particule vizibile înainte de administrare. Soluția de Noxafil variază de la incolor la galben deschis. Variațiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate mai jos:

glucoză 5% în apă
clorură de sodiu 0,9%
clorură de sodiu 0,45%
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%
glucoză 5% și KCl 20 mEq

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/004 1 flacon

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 25 octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține posaconazol 300 mg. După reconstituire, suspensia orală gastrorezistentă are o concentrație de aproximativ 30 mg per ml.

Excipienţi cu efect cunoscut
Acest medicament conține metilparahidroxibenzoat (E218) 0,28 mg/ml și propilparahidroxibenzoat 0,04 mg/ml.
Acest medicament conține sorbitol (E420) 47 mg per ml.
Acest medicament conține propilenglicol (E1520) 7 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.
Pulbere de culoare albă până la galben.
Solventul este un lichid tulbure, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecţii fungice la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):
- Aspergiloză invazivă la pacienţi cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienţi 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.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este indicat pentru profilaxia infecţiilor fungice sistemice la următorii copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani:
- 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.

Pentru administrare în tratamentul primar al aspergilozei invazive, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă și pentru comprimate gastrorezistente.

Pentru utilizare în candidoză orofaringiană, vă rugăm să consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil suspensie orală.

4.2 Doze şi mod de administrare

Non-interschimbabilitatea dintre Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este indicat numai pentru copii și adolescenți (< 18 ani). O altă formulare (Noxafil suspensie orală) este disponibilă pentru pacienții adulți cu vârsta ≥ 18 ani.

Pulberea gastrorezistentă și solventul pentru suspensie orală și suspensia orală nu trebuie utilizate una în locul celeilalte din cauza diferențelor privind dozarea fiecărei formulări. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare dintre formulări.

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.

Doze
Noxafil este disponibil şi sub formă de suspensie orală 40 mg/ml; comprimat gastrorezistent de 100 mg; și 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Doza pentru copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani este prezentată în Tabelul 1.

Volumul maxim al dozei care poate fi administrat cu o seringă dozatoare de 10 ml este de 8 ml, utilizând un plic comercializat de Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală, corespunzător unei doze maxime de 240 mg (adică doza recomandată pentru pacienții care au greutatea corporală de 40 kg). Pentru copii și adolescenți care au greutatea corporală > 40 kg se recomandă utilizarea comprimatelor de posaconazol dacă pacientul poate înghiți comprimate întregi. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru comprimat.

Tabel 1. Doza recomandată la copii și adolescenți (vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani) și care au greutatea corporală de 10 până la 40 kg

Greutate corporală (kg)	Doză (volum)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

În Ziua 1, doza recomandată se administrează de două ori.
După Ziua 1, doza recomandată se administrează o dată pe zi.

Durata tratamentului
Pentru pacienții cu infecţii fungice sistemice (IFS) refractare sau pacienții cu IFS şi intoleranţă la medicamentele din prima linie de terapie, durata tratamentului se stabileşte în funcţie de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie şi de răspunsul clinic.
Pentru pacienții cu leucemie mielocitară acută sau cu sindroame mielodisplazice, profilaxia infecţiilor fungice sistemice cu Noxafil 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 mm^3. Durata tratamentului este stabilită în funcţie de recuperarea din starea de neutropenie sau imunosupresie.

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
Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea posaconazolului la copii cu vârsta sub 2 ani.
Nu sunt disponibile date clinice.

Mod de administrare
Pentru administrare orală
Doza trebuie administrată pe cale orală în decurs de 30 minute de la amestecare.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală trebuie administrat cu seringile cu vârf crestat furnizate.
Pentru detalii cu privire la prepararea și administrarea pulberii gastrorezistente și solventului pentru suspensie orală, vezi pct. 6.6 Instrucțiunile de utilizare.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 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 și 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate
Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucişată între posaconazol şi alte antifungice de tip azol. Utilizarea posaconazolului 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 evaluate testele 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.

Interacţiuni 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 şi posibilităţii 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).

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 creşte 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.

Reacţie de fotosensibilitate
Posaconazolul poate determina un risc crescut de apariție a unei reacţii de fotosensibilitate. Pacienţii trebuie sfătuiţi 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*).

Metilparahidroxibenzoat și propilparahidroxibenzoat
Acest medicament conţine metilparahidroxibenzoat (E218) şi propilparahidroxibenzoat. Pot provoca reacţii alergice (chiar întârziate).

Sorbitol
Acest medicament conţine 47 mg sorbitol (E420) per ml.
Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.
Pacienții/pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze/să li se administreze acest medicament.

Propilenglicol
Acest medicament conține 7 mg propilenglicol (E1520) per ml.

Sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 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.

Rifabutină
Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (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.

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 depășește riscul (vezi pct. 4.4).

Efavirenz
Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 H_2 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 H_2 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 H_2 şi inhibitori ai pompei de protoni.

<u>Efectele posaconazolului asupra altor medicamente</u>
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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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, C_{max} 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, C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 creşterea expunerii la tretinoin, având ca rezultat o toxicitate crescută (în special hipercalcemie). Valorile calciului seric trebuie monitorizate şi, dacă este necesar, trebuie luate în considerare ajustări adecvate ale dozei de tretinoin în timpul tratamentului cu posaconazol şi 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 şi 100 mg timp de 7 zile la 12 pacienţi, a crescut C_{max} pentru venetoclax de 1,6 ori şi respectiv de 1,9 ori, iar ASC pentru venetoclax de 1,9 ori şi respectiv de 2,4 ori (vezi pct. 4.3 şi 4.4).
A se consulta RCP pentru venetoclax.

Copii şi adolescenţi
Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

4.6 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, bazat pe concentraţiile plasmatice la starea de echilibru la pacienţi) sau la şobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (de 2,6 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg, bazat pe concentraţiile plasmatice la starea de echilibru la pacienţi). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilităţii la om.

4.7 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.

4.8 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.

Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă
Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 115 copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani pentru utilizarea în scop profilactic.

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost creșterea valorilor alanin aminotransferazei (2,6%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (3,5%) și erupție cutanată tranzitorie (2,6%).

Listă tabelară a reacțiilor adverse
În cadrul clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvenţă, utilizând următoarele grupe: 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, stare de rău, 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 suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.
§ 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, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experienţă cu privire la supradozajul cu posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

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.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivaţi de triazol, 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 semnificaţia 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 concentraţie 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 şi *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
Valorile critice ale CMI pentru posaconazol conform EUCAST [sensibilitate (S); rezistenţă (R)]:
- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Datele disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili valori critice clinice în cazul altor specii de *Candida*.

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.

Experienţa clinică

Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și cu concentrat pentru soluție perfuzabilă
Farmacocinetica și siguranța posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală au fost evaluate la 115 subiecți copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani într-un studiu non-randomizat, multicentric, deschis, efectuat cu creșterea secvențială a dozei (Studiul 097). Subiecții copii și adolescenți imunocompromiși, cu neutropenie cunoscută sau anticipată, au fost expuși la posaconazol în doze zilnice de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg sau 6 mg/kg (de două ori pe zi în Ziua 1). Tuturor celor 115 subiecți li s-a administrat inițial posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă timp de cel puțin 7 zile, iar 63 subiecți au fost trecuți la administrarea sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Durata medie generală a tratamentului (posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) tuturor subiecților tratați a fost de 20,6 zile (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranța și eficacitatea posaconazolului au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți, de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți și pe baza modelului farmacocinetic populaţional (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea Noxafil la copii cu vârsta sub 2 ani.

Nu sunt disponibile date.

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 ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) faţă de momentul iniţial.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută a pulberii gastrorezistente și solventului pentru suspensie orală este de aproximativ 83%. Administrarea posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală după consumul unei mese bogate în grăsimi, la adulți, nu a avut niciun efect semnificativ asupra ASC și a dus la o scădere moderată (23% până la 41%) a C_{max}. Pe baza unui model farmacocinetic populațional, nu a fost identificat niciun efect semnificativ al unei mese asupra biodisponibilității posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală, la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Prin urmare, pulberea gastrorezistentă și solventul pentru suspensie orală poate fi administrat indiferent de ingestia de alimente.

Pe baza similarității cu comprimatele gastrorezistente, nu este de aşteptat ca administrarea concomitentă de posaconazol sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală cu medicamente care afectează pH-ul gastric sau motilitatea gastrică să demonstreze efecte semnificative asupra expunerii farmacocinetice la posaconazol.

A fost efectuat un studiu *in vitro* privind dizolvarea pentru a evalua impactul alcoolului (5, 10, 20 și 40 %) asupra dizolvării Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. S-a constatat că în prezența alcoolului *in vitro,* posaconazolul este eliberat mai rapid din Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală, ceea ce poate interfera cu caracteristicile sale de eliberare întârziată.

Distribuţie
Posaconazolul are un volum central de distribuție de 112 l (5,2% RSE) pe baza modelului farmacocinetic populațional la copii și adolescenți cărora li se administrează formulări IV sau PFS. 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 este eliminat lent, având o valoare medie a clearance-ului de 4,7 l/oră (3,9% RSE) și un timp de înjumătăţire plasmatică ($t_{½}$) corespunzător de 24 ore, pe baza unui model farmacocinetic populațional la copii și adolescenți cărora li se administrează formulări IV sau PFS. După administrarea de posaconazol marcat cu ^{14}C, radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14% din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2% din doza radiomarcată este compusul de bază). La copii și adolescenți cărora li se administrează PFS, concentraţiile plasmatice la starea la echilibru sunt atinse până în Ziua 7 după administrarea o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi
Copii şi adolescenţi (< 18 ani)
Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului și anticipează expunerile la copii și adolescenți, obiectivul expunerii privind atingerea concentrației medii (C_{med}) de posaconazol la starea de echilibru de aproximativ 1200 ng/ml și $C_{med} \geq 500$ ng/ml la aproximativ 90% dintre pacienți se realizează cu doza recomandată de posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Simulările, utilizând modelul farmacocinetic populational, anticipează o $C_{med} \geq 500$ ng/ml la 90% dintre copii și adolescenți care au greutatea corporală de cel puțin 40 kg după administrarea dozei pentru adulți de posaconazol comprimate gastrorezistente (300 mg de două ori pe zi în Ziua 1 și 300 mg o dată pe zi începând din Ziua 2).

Analiza farmacocinetică populațională a posaconazolului la copii și adolescenți sugerează faptul că vârsta, sexul, insuficiența renală și etnia nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii posaconazolului.
Nu se recomandă ajustarea dozei în caz de insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

5.3 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 şobolani şi câini s-au observat efecte de supresie a corticosuprarenalei la expuneri egale sau mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii 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 câini şi maimuţe, 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 şobolani 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 non-clinic utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creştere a incidenţei de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioda ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

Într-un studiu farmacologic de siguranţă cu doze repetate, la maimuţe, la 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 şobolani, 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 şobolani şi maimuţe 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 şobolani. 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 iepuri, 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.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere

Acetat succinat de hipromeloză

Solvent

Apă purificată
Glicerol (E422)
Metilparahidroxibenzoat (E218)
Propilparahidroxibenzoat
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Acid citric anhidru (E330)
Gumă xantan (E415)
Citrat de sodiu (E331)
Zaharină sodică (E954)
Celuloză microcristalină
Carmeloză sodică
Caragenan sulfat de calciu fosfat trisodic (E407)
Soluție de sorbitol (E420)
Sorbat de potasiu (E202)
Aromă dulce de fructe de pădure și citrice conţinând propilenglicol (E1520), apă, aromă naturală şi artificială, emulsie antispumantă Af conţinând polietilenglicol (E1521), octametil ciclotetrasiloxan, decametilciclopentasiloxan și poli(oxi-1,2-etandiil), alfa-(1-oxooctadecil)-omega-hidroxi

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire: 30 minute.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstare.

Pentru condiţii de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este disponibil într-un ambalaj care conţine:

Ambalaj 1: Setul (kit-ul) conține 8 plicuri securizate pentru copii pentru o singură utilizare (PET/aluminiu/PEJDL), două seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat, două seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent de 473 ml (HDPE) cu închidere din polipropilenă (PP) având o folie de inducţie drept sigiliu și un adaptor pentru flacon pentru flaconul cu solvent.

Ambalaj 2: O cutie cu șase seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat și șase seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Detalii complete privind prepararea și administrarea pulberii gastrorezistente și solventului pentru suspensie orală pot fi găsite în broșura cu instrucțiuni de utilizare care este inclusă în kit. Părinții și/sau persoanele care asigură îngrijirea trebuie instruiți să citească broșura cu instrucțiunile de utilizare înainte de prepararea și administrarea Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

Fiecare plic pentru o singură utilizare conține 300 mg posaconazol, care se va amesteca în 9 ml solvent pentru a obține un volum total de suspensie de 10 ml, cu o concentrație finală de aproximativ 30 mg per ml.

Notă: DOAR solventul din kit trebuie utilizat pentru a prepara Noxafil.

Notă: Pentru a asigura eliberarea dozei corecte, DOAR seringile cu vârf crestat furnizate trebuie utilizate pentru preparare și administrare. Proiectarea seringii cu vârf crestat împiedică agregarea suspensiei în timpul preparării și administrării.

Seringa cu vârf crestat furnizată în kit trebuie utilizată pentru administrarea Noxafil împreună cu tubul de alimentare enterală. Mărimea tubului de alimentare enterală trebuie selectată în funcție de caracteristicile pacientului. Se va utiliza un tub de alimentare enterală adecvat, pe baza materialul tubului, conform tabelului următor.

Tip	**Materialul tubului**	**Mărimea tubului**
Tub gastric	Poliuretan	16 Fr sau mai mare
	Silicon	14 Fr sau mai mare
Tub nazogastric	PVC*	12 Fr sau mai mare
	Poliuretan	12 Fr sau mai mare

*PVC – clorură de polivinil

Tubul trebuie spălat din nou cu cel puțin 10 ml apă pentru a vă asigura că Noxafil este eliberat și pentru a curăța tubul.

După administrarea volumului necesar, suspensia rămasă în măsura dozatoare pentru amestecare nu poate fi reutilizată și trebuie aruncată.

Doza trebuie administrată pe cale orală în decurs de 30 minute de la amestecare.

Orice medicament neutilizat, solvent sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 25 octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

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

ANEXA II

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, Olanda

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ŞI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (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.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII 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 activitățile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

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

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de suspensie orală conţine posaconazol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine şi glucoză lichidă, benzoat de sodiu (E211), alcool benzilic, propilenglicol (E1520).
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Un flacon a 105 ml suspensie orală.
Linguriţă dozatoare

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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)

Noxafil suspensie orală şi comprimate NU se utilizează unul în locul celuilalt.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Orice medicament rămas neutilizat după patru săptămâni de la deschiderea flaconului trebuie aruncat.
Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/320/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Noxafil suspensie orală

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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de suspensie conţine posaconazol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine şi glucoză lichidă, benzoat de sodiu (E211), alcool benzilic, propilenglicol (E1520).
Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

105 ml
Suspensie orală

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se arunca după 4 săptămâni. Data deschiderii: _____

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine 100 mg de posaconazol.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

24 comprimate gastrorezistente
96 comprimate gastrorezistente

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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)

Noxafil 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/002	24 comprimate
EU/1/05/320/003	96 comprimate

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

noxafil comprimate

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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente
posaconazol

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon conţine posaconazol 300 mg.
Fiecare ml conţine posaconazol 18 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienți: betadex sulfobutil eter de sodiu (SBECD), edetat disodic, acid clorhidric şi hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Flacon pentru utilizare unică.

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)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/320/004 1 flacon

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg concentrat steril
posaconazol
Administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 300 mg de posaconazol. După reconstituire, suspensia orală gastrorezistentă are o concentrație de aproximativ 30 mg per ml.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Medicamentul reconstituit conţine metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, propilenglicol (E1520) și soluție de sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

Această cutie conține un ambalaj (ambalaj 1) cu: 8 plicuri, două seringi de 3 ml cu vârf crestat și două seringi de 10 ml cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent și un adaptor pentru flacon; și un ambalaj (ambalaj 2) cu: șase seringi suplimentare de 3 ml cu vârf crestat și șase seringi suplimentare de 10 ml cu vârf crestat.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

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)

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală NU se utilizează unul în locul celuilalt.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

După reconstituire: suspensia orală gastrorezistentă trebuie utilizată în decurs de 30 minute.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

noxafil 300 mg pulbere pentru suspensie orală

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

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ – Ambalaj 1 (din 2) (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)
NOXAFIL 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală
posaconazol

Ambalaj 1 (din 2)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține 300 mg de posaconazol. După reconstituire, suspensia orală gastrorezistentă are o concentrație de aproximativ 30 mg per ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Medicamentul reconstituit conţine metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, propilenglicol (E1520) și soluție de sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală
Acest ambalaj conține: 8 plicuri, două seringi de 3 ml cu vârf crestat și două seringi de 10 ml cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent și un adaptor pentru flacon.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și broșura înainte de utilizare.
Administrare orală

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)

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală NU se utilizează unul în locul celuilalt.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

După reconstituire: suspensia orală gastrorezistentă trebuie utilizată în decurs de 30 minute.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

noxafil 300 mg pulbere pentru suspensie orală

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PLICULUI pentru NOXAFIL 300 mg pulbere gastrorezistentă pentru suspensie orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă pentru suspensie orală
posaconazol

administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și broșura înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MSD

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ pentru flaconul cu SOLVENT care trebuie utilizat împreună cu Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă pentru suspensie orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru **Noxafil**

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, propilenglicol (E1520) și soluție de sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

473 ml

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul și broșura înainte de utilizare.
Administrare orală

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)

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) – Ambalaj 2 (din 2) – SERINGI SUPLIMENTARE care trebuie utilizate împreună cu Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pentru utilizare doar împreună cu kit-ul pentru **Noxafil 300 mg** pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

Ambalaj 2 (din 2)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Această cutie conține șase seringi dozatoare de 3 ml cu vârf crestat și șase seringi dozatoare de 10 ml cu vârf crestat, pentru administrare orală, ambalate individual

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/05/320/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

A se citi broșura cu instrucțiuni furnizată împreună cu kit-ul pentru Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Nu este cazul

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală
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 Noxafil şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Noxafil
3. Cum să luaţi Noxafil
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Noxafil
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Noxafil şi pentru ce se utilizează

Noxafil 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.

Noxafil poate fi utilizat la adulţi pentru tratarea următoarelor tipuri de infecţii fungice atunci când alte medicamente antifungice nu au dat rezultate sau când a trebuit să întrerupeţi tratamentul cu acestea:
- infecţii determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamentele antifungice amfotericină B sau itraconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- 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 să fie oprită;
- infecţiile din regiunea cavităţii bucale şi gâtului (cunoscute sub denumirea de „candidoze”) provocate de ciuperci numite *Candida*, care nu au fost tratate anterior.

Acest medicament poate fi utilizat și pentru prevenirea infecţiilor fungice la adulţii cu risc ridicat de a dezvolta infecţii 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).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Noxafil

Nu luaţi Noxafil

- 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 conţin „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 Noxafil 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 Noxafil.

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

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Noxafil, 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)
- luați venetoclax (un medicament utilizat în tratamentul cancerului).

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.

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 Noxafil.

Dacă aveţi diaree severă sau vărsături (stare de rău) în timp ce luaţi Noxafil, 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.

Copii și adolescenți

Noxafil suspensie orală nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta de 17 ani şi mai puțin).

Noxafil 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 Noxafil 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).

Noxafil 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. Noxafil 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 Noxafil 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 Noxafil. 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 Noxafil. 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 Noxafil prin creşterea cantităţii de Noxafil din sânge.

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

- rifabutină şi rifampicină (utilizate în tratamentul anumitor infecţii). Dacă luați deja rifabutină, trebuie să faceţi analize de sânge și 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 infectiilor bacteriene).
- medicamentele utilizate pentru scăderea acidităţii gastrice cum sunt cimetidina şi ranitidina sau omeprazolul şi medicamente similare denumite inhibitori ai pompei de protoni.

Este posibil ca Noxafil 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 Noxafil.

Noxafil împreună cu alimente şi băuturi
Pentru a îmbunătăţi absorbţia posaconazolului, oricând este posibil, acesta trebuie luat în timpul mesei sau imediat după ingestia de alimente sau o băutură nutriţională (vezi pct. 3 „Cum să utilizaţi Noxafil”). Nu există informaţii privind influenţa alcoolului etilic asupra posaconazolului.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă, adresaţi-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu luați Noxafil 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 Noxafil, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Noxafil. 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 Noxafil, 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.

Noxafil conține glucoză
Noxafil conţine glucoză aproximativ 1,75 g per 5 ml suspensie. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Noxafil conține sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml suspensie, adică practic „nu conţine sodiu”.

Noxafil conține benzoat de sodiu
Acest medicament conține benzoat de sodiu (E211) 10 mg per 5 ml suspensie.

Noxafil conține alcool benzilic
Acest medicament conține alcool benzilic până la 1,25 mg per 5 ml suspensie. Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Noxafil conține propilenglicol
Acest medicament conține propilenglicol (E1520) până la 24,75 mg per 5 ml suspensie.

3. Cum să luaţi Noxafil

Nu utilizați Noxafil suspensie orală și Noxafil comprimate sau Noxafil suspensie orală și Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală unul în locul celuilalt 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. Medicul dumneavoastră

vă va monitoriza răspunsul la tratament şi starea dumneavoastră pentru a stabili cât timp este necesară administrarea Noxafil şi dacă este necesară ajustarea dozei dumneavoastră zilnice.

Tabelul de mai jos vă arată doza recomandată şi perioada de tratament care depind de tipul de infecţie pe care o aveţi şi care pot fi adaptate specific pentru dumneavoastră de către medicul dumneavoastră. Nu vă modificaţi singur dozele şi nu vă schimbaţi schema de tratament înainte să discutațicu medicul dumneavoastră.

Oricând este posibil trebuie să luaţi posaconazol în timpul mesei sau imediat după ingestia de alimente sau o băutură nutriţională.

Indicaţie	**Doză recomandată şi perioada de tratament**
Tratamentul infecţiilor fungice refractare (*Aspergiloză invazivă, Fusarioză, Cromoblastomomicoză/ Micetom, Coccidioidomicoză*)	Doza recomandată este de 200 mg (o linguriţă de 5 ml) luată de patru ori pe zi. Alternativ, în cazul în care medicul vă recomandă aceasta, puteţi lua 400 mg (două linguriţe de 5 ml) de două ori pe zi cu condiţia să puteţi lua ambele doze în timpul mesei sau imediat după alimente sau o băutură nutriţională.
Primul tratament al candidozelor	În prima zi de tratament luaţi 200 mg (o linguriţă de 5 ml) o dată. După prima zi, luaţi 100 mg (2,5 ml) o dată pe zi.
Prevenirea infecţiilor fungice grave	Luaţi 200 mg (o linguriţă de 5 ml) de trei ori pe zi.

Dacă luaţi mai mult Noxafil decât trebuie
Dacă vă temeţi că aţi utilizat o doză prea mare, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sanitar.

Dacă uitaţi să luaţi Noxafil
Dacă uitaţi să luaţi o doză, luaţi-o imediat ce v-aţi amintit şi apoi continuaţi tratamentul în mod obişnuit. Totuşi, dacă v-aţi amintit aproape de momentul administrării dozei următoare, luaţi doza la momentul obişnuit. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

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

4. 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 afecţiuni ale ficatului – acestea includ îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină neobişnuit de închisă la culoare sau scaun deschis la culoare, vărsături fără motiv, afecţiuni ale stomacului, pierderea apetitului sau oboseală neobişnuită sau slăbiciune, creşterea valorilor enzimelor ficatului evidenţiată 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, furnicături, mâncărimi, 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 celule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecţii 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidenţiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidenţiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecţii
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule albe din sânge (eozinofilie) – aceasta se poate produce dacă aveţi o inflamaţie
- inflamaţia 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
- inflamaţia 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 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 inspiraţie (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 parţială de a vorbi
- umflarea cavităţii bucale
- vise anormale sau tulburări ale somnului
- probleme de coordonare sau echilibru
- inflamaţia mucoaselor
- nas înfundat
- dificultăţi de respiraţie
- disconfort la nivelul pieptului
- senzaţie de balonare
- greaţă uşoară până la severă, vărsături, crampe şi diaree, de obicei cauzate de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructaţie
- 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 dificultăţi 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 celulelor roşii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoţită sau nu de insuficienţă renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roşii, celule albe şi trombocite) 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
- funcţionare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valori scăzute 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 (evidenţiate la analizele de sânge)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile
- unii pacienţi au raportat de asemenea, senzaţie de confuzie după ce au luat Noxafil
- înroșire a pielii

Dacă observaţi 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 posibile 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.

5. Cum se păstrează Noxafil

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se congela.

După patru săptămâni de la prima deschidere a flaconului nu trebuie să utilizaţi niciun rest de suspensie rămasă în flacon. Vă rugăm să înapoiaţi farmacistului dumneavoastră orice flacon care mai conţine un rest de suspensie.

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.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Noxafil
- Substanţa activă din Noxafil este posaconazol. Fiecare mililitru de suspensie orală conţine 40 miligrame de posaconazol.
- Celelalte componente ale suspensiei orale sunt polisorbat 80, simeticonă, benzoat de sodiu (E211), citrat de sodiu dihidrat, acid citric monohidrat, glicerol, gumă xantan, glucoză lichidă, dioxid de titan (E171), aromă artificială de cireşe conţinând alcool benzilic şi propilenglicol (E1520), şi apă purificată.

Cum arată Noxafil şi conţinutul ambalajului
Noxafil este o suspensie orală, de culoare albă, cu aromă de cireşe, ambalată în flacoane din sticlă de culoare brună a 105 ml suspensie orală. Fiecare flacon este furnizat împreună cu o linguriţă dozatoare pentru măsurarea dozelor de 2,5 şi 5 ml de suspensie orală.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informaţii

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

Prospect: Informaţii pentru utilizator

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

1. Ce este Noxafil şi pentru ce se utilizează

Noxafil 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.

Noxafil poate fi utilizat la adulţi pentru tratarea infecţiilor fungice determinate de fungi din familia *Aspergillus*.

Noxafil poate fi utilizat la adulţi și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de 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 medicamentele antifungice amfotericină B sau itraconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- 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 să fie oprită.

Acest medicament poate fi utilizat şi pentru prevenirea infecţiilor fungice la adulţi și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de 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).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Noxafil

Nu luaţi Noxafil
- 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 Noxafil 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 Noxafil.

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

Atenţionări şi precauţii
Înainte să luaţi Noxafil, 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)
- luați venetoclax (un medicament utilizat în tratamentul cancerului).

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.

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 Noxafil.

Dacă aveţi diaree severă sau vărsături (stare de rău) în timp ce luaţi Noxafil, 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.

Copii și adolescenți
Noxafil nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Noxafil 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 Noxafil 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 şi al bolilor mintale)
- halofantrină (utilizată pentru tratamentul malariei)
- chinidină (utilizată pentru tratamentul tulburărilor de ritm cardiac).

Noxafil 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. Noxafil poate creşte cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini şi 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 Noxafil 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 Noxafil. 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 Noxafil. 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 Noxafil prin creşterea cantităţii de Noxafil din sânge.

Următoarele medicamente pot scădea eficacitatea Noxafil prin reducerea cantităţii de Noxafil 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 infectiilor bacteriene).

Este posibil ca Noxafil 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 Noxafil.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă, adresaţi-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu luați Noxafil 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 Noxafil, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Noxafil. 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 Noxafil, 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.

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

3. Cum să luați Noxafil

Nu administrați Noxafil comprimate și Noxafil suspensie orală unul în locul celuilalt 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 Noxafil decât trebuie
Dacă credeți că ați luat o doză prea mare de Noxafil, adresaţi-vă unui medic sau mergeți imediat la spital.

Dacă uitaţi să luaţi Noxafil
- 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.

4. 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 neobişnuit de închisă la culoare sau scaun deschis la culoare, vărsături fără 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 celule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecţii 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidenţiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidenţiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecţii

- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 cauzate de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzaţie de nervozitate

<u>Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane</u>
- 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 celulelor roşii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoţită sau nu de insuficienţă renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roşii, celule albe şi trombocite) 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 valori scăzute 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 (evidenţiate la analizele de sânge)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile
- unii pacienţi au raportat de asemenea, senzaţie de confuzie după ce au luat Noxafil
- 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 posibile 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.

5. Cum se păstrează Noxafil

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister 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.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Noxafil

- Substanţa activă din Noxafil este posaconazol. Fiecare comprimat conţine 100 mg de posaconazol.
- Celelalte componente sunt: acetat succinat de hipromeloză; celuloză microcristalină; hidroxipropiceluloză (E463); dioxid de siliciu pentru uz dentar; croscarmeloză sodică; stearat de magneziu; alcool polivinilic, macrogol 3350, dioxid de titan (E171), talc, oxid galben de fer (E172).

Cum arată Noxafil şi conţinutul ambalajului

Comprimatele gastrorezistente de Noxafil sunt cu înveliș de culoare galbenă, sub formă de capsulă, marcate cu „100” pe o parte, ambalate într-un blister în cutii de 24 (2x12) sau 96 (8x12) comprimate.

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informaţii

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

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
posaconazol

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați 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 dați 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 Noxafil şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Noxafil
3. Cum să utilizaţi Noxafil
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Noxafil
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Noxafil şi pentru ce se utilizează

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

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

Noxafil poate fi utilizat la adulţi pentru tratarea infecţiilor fungice determinate de fungi din familia *Aspergillus*.

Noxafil poate fi utilizat la adulţi și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, pentru tratarea următoarelor tipuri de infecţii fungice:
- infecţii determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamentele antifungice amfotericină B sau itraconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- 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 să fie oprită.

Noxafil poate fi utilizat şi pentru prevenirea infecţiilor fungice la adulţi și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, 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).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Noxafil

Nu utilizaţi Noxafil
- 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 utilizaţi Noxafil 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 Noxafil.

Vezi secţiunea „Noxafil împreună cu alte medicamente” de mai jos pentru informații despre alte medicamente care pot interacţiona cu Noxafil.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să luaţi Noxafil, 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 Noxafil.
- 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)
- luați venetoclax (un medicament utilizat în tratamentul cancerului).

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.

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 utiliza Noxafil.

Copii și adolescenți
Noxafil nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Noxafil 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 Noxafil 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).

Noxafil 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. Noxafil poate creşte cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini şi 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 Noxafil dacă vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus. Dacă nu sunteţi sigur, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Noxafil.

Alte medicamente

Consultaţi lista de mai sus cu medicamente care nu trebuie luate în timpul tratamentului cu Noxafil. 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 posaconazol. 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 Noxafil prin creşterea cantităţii de Noxafil din sânge.

Următoarele medicamente pot scădea eficacitatea Noxafil prin reducerea cantităţii de Noxafil 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 infectiilor bacteriene).

Este posibil ca Noxafil 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 Noxafil.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă, adresaţi-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu utilizați Noxafil 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 Noxafil trebuie să utilizaţi o metodă de contracepţie eficace. Dacă rămâneţi gravidă în timp ce utilizați Noxafil, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptaţi în timp ce utilizați Noxafil. Cantităţi mici se pot excreta în laptele uman.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Este posibil să vă simţiți ameţit, somnoros sau să aveţi vederea înceţoşată în timpul administrării Noxafil, 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.

Noxafil conține sodiu
Doza maximă zilnică recomandată din acest medicament conține sodiu 924 mg (sare de masă). Aceasta este echivalentă cu 46% din aportul maxim zilnic de sodiu recomandat pentru un adult. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie zilnic de Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă sau mai mult pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Noxafil conține ciclodextrină
Acest medicament conține ciclodextrină 6680 mg per flacon.

3. Cum să utilizați Noxafil

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

Doza recomandată pentru adulți este de 300 mg de două ori pe zi în prima zi, apoi 300 mg o dată pe zi, ulterior.

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani este de 6 mg/kg până la un maxim de 300 mg de două ori pe zi în prima zi, apoi 6 mg/kg până la un maxim de 300 mg o dată pe zi, ulterior.

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă va fi diluat până la concentrația corectă de către farmacist sau asistenta medicală.

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă va fi preparat și vă va fi administrat întotdeauna de către un profesionist din domeniul sănătăţii.
Vi se va administra Noxafil:
- printr-un tub de plastic introdus în vena dumneavoastră (perfuzie intravenoasă)
- de obicei pe o perioadă de 90 minute

Durata tratamentului poate depinde de tipul de infecţie pe care o aveţi sau durata de timp în care sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează corect 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.

Dacă a fost omisă o doză de Noxafil
Deoarece medicamentul vi se administrează sub supraveghere medicală atentă, este improbabil să fie omisă o doză. Totuşi, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care credeţi că a fost omisă o doză.

Când tratamentul cu Noxafil este oprit de către medicul dumneavoastră, nu ar trebui să prezentați nicio reacție.

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

4. 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, vărsături fără 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
- edeme, roșeață și sensibilitate de-a lungul venei prin care a fost administrat Noxafil
- 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 celule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecţii 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidenţiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerări
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 ale 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 cauzate de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzaţie de nervozitate
- inflamaţie sau durere la locul de administrare

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 celulelor roşii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoţită sau nu de insuficienţă renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roşii, celule albe şi trombocite) 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
- funcţionare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valori scăzute în sânge ale unor hormoni, care afectează funcţionarea organelor sexuale la bărbat sau la femeie
- probleme de auz
- pseudoaldosteronism, care determină creşterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidenţiate la analizele de sânge)

Cu frecvenţă necunoscută: frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile
- unii pacienţi au raportat de asemenea, senzaţie de confuzie după ce au utilizat Noxafil
- înroşire a pielii

Dacă observaţi 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 posibile 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.

5. Cum se păstrează Noxafil

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

Odată preparat, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizată imediat, soluția poate fi păstrată până la 24 ore la 2°C-8°C (la frigider). Acest medicament este numai pentru administrare unică și orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

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.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Noxafil
- Substanţa activă este posaconazol. Fiecare flacon conţine 300 mg de posaconazol.
- Celelalte componente sunt: betadex sulfobutil eter de dodiu (SBECD), edetat disodic, acid clorhidric (concentrat), hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Noxafil şi conţinutul ambalajului
Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă este un lichid limpede, incolor până la galben. Variațiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului.

Acest medicament este disponibil în flacon din sticlă de unică folosință, închis cu dop de cauciuc bromobutilic şi sigiliu de aluminiu.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Fabricantul
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informaţii

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

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Instrucțiuni de administrare pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă

- Aduceţi flaconul de Noxafil păstrat la frigider la temperatura camerei.
- Transferaţi în mod aseptic 16,7 ml posaconazol într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă conținând un amestec solvent compatibil (vezi mai jos lista cu solvenți) utilizând volumul cuprins între 150 ml şi 283 ml, în funcție de concentrația finală care trebuie obținută (de cel puțin 1 mg/ml şi de cel mult 2 mg/ml).
- Administraţi printr-o linie venoasă centrală, incluzând un cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) în perfuzie intravenoasă lentă în aproximativ 90 minute. Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în bolus.
- Dacă nu este disponibil un cateter venos central, o singură perfuzie poate fi administrată prin intermediul unui cateter venos periferic, volumul utilizat fiind cel necesar pentru obținerea unei diluții de aproximativ 2 mg/ml. Când este administrată prin intermediul unui cateter venos periferic, perfuzia se va administra în aproximativ 30 de minute.
  Notă: În studiile clinice, perfuziile multiple administrate pe cale periferică prin aceeași venă au dus la reacții la locul de perfuzare (vezi pct. 4.8).
- Noxafil este pentru administrare unică.

Următoarele medicamente pot fi administrate simultan prin aceeaşi linie intravenoasă (sau canulă), cu Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Sulfat de amikacină
Caspofungină
Ciprofloxacină
Daptomicină
Clorhidrat de dobutamină
Famotidină
Filgrastim
Sulfat de gentamicină
Clorhidrat de hidromorfonă
Levofloxacină
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Sulfat de morfină
Bitartrat de noradrenalină
Clorură de potasiu
Clorhidrat de vancomicină

Orice medicamente care nu sunt enumerate în tabelul de mai sus nu ar trebui să fie administrate concomitent cu Noxafil prin aceeaşi linie intravenoasă (sau canulă).

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie inspectat vizual dacă conţine particule vizibile înainte de administrare. Soluția de Noxafil variază de la incolor la galben deschis. Variațiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Noxafil nu trebuie diluat cu:

soluție Ringer lactat
glucoză 5% și soluție Ringer lactat
bicarbonat de sodiu 4,2%

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate mai jos:

glucoză 5% în apă
clorură de sodiu 0,9%
clorură de sodiu 0,45%
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%
glucoză 5% și KCl 20 mEq

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală
posaconazol

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi sau să dați acest medicament copilului dumneavoastră 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 sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați 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 Noxafil şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luaţi Noxafil
3. Cum să luaţi Noxafil
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Noxafil
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Noxafil şi pentru ce se utilizează

Noxafil 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.

Noxafil poate fi utilizat la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, pentru tratarea următoarelor tipuri de infecţii fungice, atunci când alte medicamente antifungice nu au dat rezultate sau când a trebuit să întrerupeţi tratamentul cu acestea:
- infecţii determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamentele antifungice amfotericină B sau itraconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- 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 să fie oprită.

Acest medicament poate fi utilizat și pentru prevenirea infecţiilor fungice la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, cu risc ridicat de a dezvolta infecţii 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).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luaţi Noxafil

Nu luaţi Noxafil

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteţi alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi: terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină, chinidină, orice medicamente care conţin „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 Noxafil dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus. Dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Noxafil.

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

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Noxafil, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- 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)
- luați venetoclax (un medicament utilizat în tratamentul cancerului).

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.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 Noxafil.

Dacă aveţi diaree severă sau vărsături (stare de rău) în timp ce luaţi Noxafil, 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.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală împreună cu alimente și băuturi

Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente.
Alcoolul poate influența absorbția acestui medicament.

Copii și adolescenți
Noxafil nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

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

Nu luaţi Noxafil dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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).

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

<u>Alte medicamente</u>
Consultaţi lista de mai sus cu medicamente care nu trebuie luate în timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați Noxafil. 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 Noxafil. Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră le utilizaţi (eliberate cu sau fără prescripţie medicală).

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

Următoarele medicamente pot scădea eficacitatea Noxafil prin reducerea cantităţii de Noxafil din sânge:
- rifabutină şi rifampicină (utilizate în tratamentul anumitor infecţii). Dacă luați deja rifabutină, trebuie să faceţi analize de sânge și 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 infectiilor bacteriene).

Este posibil ca Noxafil 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 dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă aflaţi în oricare dintre situaţiile de mai sus (sau nu sunteţi sigur), adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Noxafil.

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă sau credeţi că aţi putea fi gravidă, adresaţi-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu luați Noxafil 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 Noxafil, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Noxafil. 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 Noxafil, 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.

Noxafil conţine metilparahidroxibenzoat și propilparahidroxibenzoat
Acest medicament conţine metilparahidroxibenzoat (E218) și propilparahidroxibenzoat. Pot provoca reacţii alergice (chiar întârziate).

Noxafil conţine sorbitol
Acest medicament conţine 47 mg sorbitol (E420) per ml.
Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Noxafil conţine propilenglicol
Acest medicament conţine 7 mg propilenglicol (E1520) per ml.

Noxafil conţine sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Noxafil

Nu utilizați Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală unul în locul celuilalt.

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

- Consultați instrucțiunile de utilizare din broșură pentru modul de preparare și administrare a unei doze de Noxafil. Păstrați broșura și urmați-o de fiecare dată când preparați medicamentul. Aduceți această broșură la programările copilului dumneavoastră.
- Asigurați-vă că medicul sau farmacistul vă explică cum să amestecați și să dați doza potrivită copilului dumneavoastră.
- Înainte de utilizare, pulberea pentru suspensie orală trebuie amestecată cu solventul furnizat. Trebuie să administrați copilului dumneavoastră în decurs de 30 minute de la amestecare.
- DOAR solventul din kit trebuie utilizat pentru a prepara Noxafil.
- Pentru a asigura eliberarea dozei corecte, DOAR seringile cu vârf crestat furnizate trebuie utilizate pentru preparare și administrare.
- Asigurați-vă că urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Medicul vă va spune dacă și când să opriți administrarea Noxafil copilului dumneavoastră.

Ce cantitate trebuie administrată
Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani, care au greutatea corporală de 10 până la 40 kg, este prezentată în tabelul de mai jos.

Greutate corporală (kg)	Doză (volum)
10-<12 kg	90 mg (3 ml)
12-<17 kg	120 mg (4 ml)
17-<21 kg	150 mg (5 ml)
21-<26 kg	180 mg (6 ml)
26-<36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

În Ziua 1, doza recomandată se administrează de două ori.
După Ziua 1, doza recomandată se administrează o dată pe zi.
Pentru copii și adolescenți care au greutatea corporală > 40 kg se recomandă utilizarea comprimatelor de Noxafil dacă aceștia pot înghiți comprimate întregi.

Durata tratamentului poate depinde de tipul de infecţie sau de durata de timp în care sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează corect și poate fi adaptată specific pentru dumneavoastră de către medic. Nu vă modificaţi doza sau schema de tratament înainte să discutați cu medicul care v-a prescris medicamentul.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi mai mult Noxafil decât trebuie
Dacă credeți că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aţi luat o doză prea mare de Noxafil, adresaţi-vă unui medic sau mergeți imediat la spital.

Dacă uitaţi să luaţi Noxafil

- Dacă ați uitat să luaţi o doză, luaţi-o sau dați-o copilului dumneavoastră 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.

4. 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 ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 neobişnuit de închisă la culoare sau scaun deschis la culoare, vărsături fără motiv, afecțiuni ale stomacului, pierderea apetitului sau oboseală neobişnuită sau slăbiciune, creşterea valorilor enzimelor ficatului evidenţiată 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, furnicături, mâncărimi, 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 celule 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidenţiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 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 cauzate de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzaţie de nervozitate

<u>Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane</u>
- 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 celulelor roşii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoţită sau nu de insuficienţă renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roşii, celule albe şi trombocite) 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 valori scăzute în sânge ale unor hormoni, care afectează funcționarea organelor sexuale la bărbat sau la femeie
- probleme de auz
- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidenţiate la analizele de sânge)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile
- unii pacienţi au raportat, de asemenea, senzaţie de confuzie după ce au luat Noxafil
- înroșire a pielii

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

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile 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.

5. Cum se păstrează Noxafil

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă 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 sau solvent pe calea apei menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Consultați broşura cu instrucțiuni de utilizare pentru modul corect de eliminare a medicamentului rămas.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Noxafil
Substanța activă este posaconazol. Fiecare plic pentru o singură utilizare de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este o pulbere de culoare albă până la galben, conținând 300 mg posaconazol.

Celălalt excipient este: acetat succinat de hipromeloză.

Solventul conține următorii excipienți: apă purificată, glicerol (E422), metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, acid citric anhidru (E330), gumă xantan (E415), citrat de sodiu (E331), zaharină sodică (E954), celuloză microcristalină și carmeloză sodică, caragenan sulfat de calciu fosfat trisodic (E407), soluție de sorbitol (E420), sorbat de potasiu (E202), aromă dulce de fructe de pădure și citrice (conţinând propilenglicol (E1520), apă, aromă naturală şi artificială), emulsie antispumantă Af (conţinând polietilenglicol (E1521), octametil ciclotetrasiloxan, decametilciclopentasiloxan și poli(oxi-1,2-etandiil), alfa-(1-oxooctadecil)-omega-hidroxi).

Cum arată Noxafil şi conţinutul ambalajului
Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este furnizat într-un ambalaj care conţine:

Ambalaj 1: Setul (kit-ul) conține 8 plicuri securizate pentru copii pentru o singură utilizare (PET/aluminiu/PEJDL), două seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat, două seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent de 473 ml (HDPE) prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) sigilat cu o folie de inducţie și un adaptor pentru flacon pentru flaconul cu solvent.

Ambalaj 2: O cutie cu șase seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat și șase seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat.

Fiecare plic pentru o singură utilizare conține 300 mg posaconazol, care se va amesteca în 9 ml solvent pentru a obține un volum total de suspensie de 10 ml, cu o concentrație finală de aproximativ 30 mg per ml.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Símí: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.

Alte surse de informaţii
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

Instrucţiuni de utilizare

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală
posaconazol

Instrucţiuni de utilizare
pentru persoanele care asigură îngrijirea copiilor și adolescenților

- **Asiguraţi-vă că aţi citit și înțeles aceste instrucțiuni de utilizare.**
- **Aduceţi această broșură la programările copilului dumneavoastră.**

Înainte de a începe

- Înainte de a începe, asiguraţi-vă că aţi citit și înțeles toate aceste instrucțiuni. Ele pot fi diferite de cele pentru medicamentele pe care le-aţi utilizat în trecut.
- Este important să faceţi toate măsurătorile cu foarte mare atenție.
- Înainte de a da Noxafil, verificaţi toate cele 3 date de expirare. Data de expirare este înscrisă pe cutie (Figura 1), pe plicurile Noxafil (Figura 2) și pe solvent (Figura 3)
- Nu deschideţi plicurile Noxafil până când nu sunteţi pregătit să amestecaţi doza.

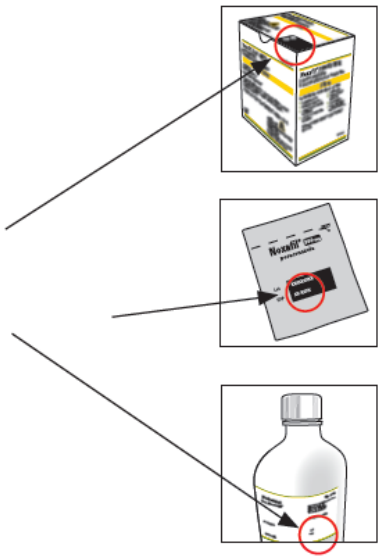


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Notă: Dacă aveţi orice întrebări, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Înainte de a începe

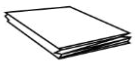
- Cantitatea de Noxafil pe care o dați depinde de greutatea corporală a copilului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va comunica doza potrivită pe care să o dați copilului dumneavoastră. Asigurați-vă că respectați programările la medicul dumneavoastră, astfel încât să obțineți noi informații de dozare pe măsură ce copilul dumneavoastră crește.

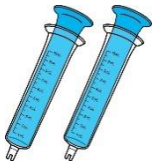
- Această broșură vă spune cum să:
  - Transformați Noxafil într-o formă lichidă
  - Măsurați doza potrivită utilizând o seringă pentru administrare orală
  - Dați Noxafil copilului dumneavoastră
  - Curățați

Notă: Puneți-vă copilul într-un loc sigur. Veți avea nevoie de ambele mâini pentru a prepara Noxafil. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun înainte de a prepara Noxafil.

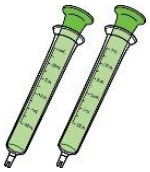
Rețineți înainte de a adăuga Noxafil: Asigurați-vă că dumneavoastră și copilul dumneavoastră sunteți gata. Dacă nu utilizați Noxafil în decurs de **30 minute**, va trebui să îl aruncați și să o luați de la capăt.

Conținutul kit-ului

- Cutie exterioară
- Instrucțiuni de utilizare (această broșură)
- Prospect 
- 4 seringi (prezentate mai jos)
- 2 măsuri dozatoare pentru amestecare
- 8 plicuri cu pulbere Noxafil
- Adaptor pentru flacon
- Flacon cu solvent Pentru utilizare împreună cu Noxafil



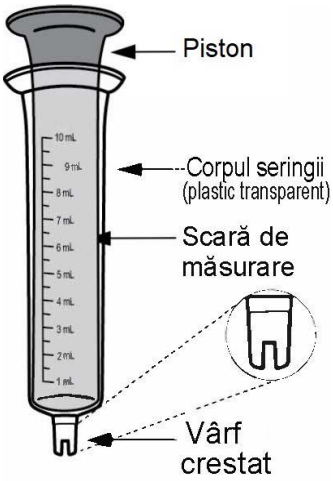
2 seringi de culoare albastră (10 ml)



2 seringi de culoare verde (3 ml)

Kit-ul are o măsură dozatoare și un set de seringi suplimentare în cazul în care una se pierde sau se deteriorează.
Nu utilizați nicio măsură dozatoare sau seringă deteriorate.

Familiarizați-vă cu seringile pentru administrare orală



- Înainte de a prepara o doză, examinați părțile seringii și cum să le utilizați.
- Dacă aveți orice întrebări despre măsurarea cu o seringă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.
- Asigurați-vă că pistonul este împins complet în corpul seringii înainte de a începe să măsurați doza.

- Uitați-vă la numărul de pe scara de măsurare care indică cantitatea de solvent sau de Noxafil de care aveți nevoie.
- Asigurați-vă că urmați instrucțiunile din acestă broșură pentru a îndepărta bulele de aer din seringă. **Bulele de aer pot afecta cantitatea de medicament pe care copilul o primește.**

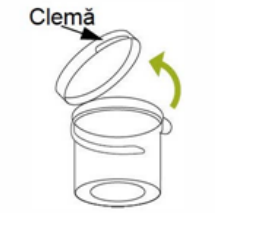
Pasul 1. Pregătiți solventul

Notă: Noxafil trebuie preparat utilizând solventul.
Nu amestecați Noxafil cu lapte, suc sau apă.

Când utilizați solventul pentru prima dată:
- Deschideți flaconul și îndepărtați sigiliul de siguranță. Utilizați foarfece dacă este necesar.
- Așezați adaptorul pentru flacon deasupra flaconului cu gaura mică orientată în sus.
- **Împingeți adaptorul pentru flacon complet în jos.**
- Odată așezat, adaptorul pentru flacon rămâne în flacon.
- Puneți capacul înapoi pe flacon.

Pasul 2. Adunați-vă toate materialele și așezați-le pe o suprafață curată

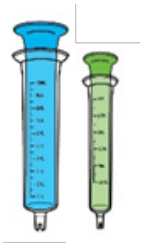
Notă: Puneți-vă copilul într-un loc sigur. Veți avea nevoie de ambele mâini pentru a prepara Noxafil. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun înainte de a prepara Noxafil.



1 măsură dozatoare pentru amestecare
(Utlizând clema de pe măsura dozatoare pentru amestecare, trageți capacul.)

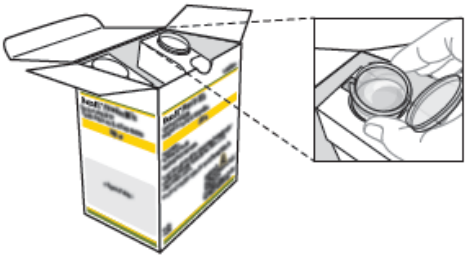
1 plic cu pulbere Noxafil

Solvent



1 seringă de culoare albastră și 1 seringă de culoare verde
(Aveți 1 din fiecare gata, dar este posibil să utilizați doar 1, în funcție de doză.)

Foarfece
(nu este inclusă în kit:
utilizați foarfece ascuțite de uz casnic sau de bucătărie)



Cutia Noxafil are în interior un suport pentru măsura dozatoare pentru amestecare, pentru a ajuta la înclinarea măsurii dozatoare atunci când măsurați doza.

Pasul 3. Adăugați Noxafil în măsura dozatoare pentru amestecare

Rețineți înainte de a adăuga Noxafil:
Asigurați-vă că dumneavoastră și copilul dumneavoastră sunați gata. Dacă nu utilizați Noxafil în decurs de **30 minute**, va trebui să îl aruncați și să o luați de la capăt.

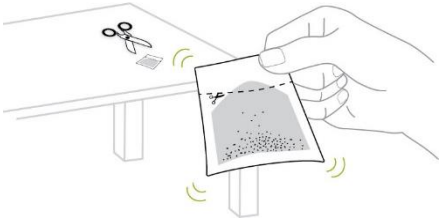


Figura 1

- Luați **1 plic** de Noxafil și agitați pulberea astfel încât să ajungă la baza plicului. (Figura 1)

- Tăiați plicul pe linia punctată și adăugați toată pulberea în măsura dozatoare pentru amestecare.
  Asigurați-vă că plicul este complet gol. (Figura 2)

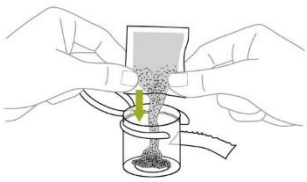
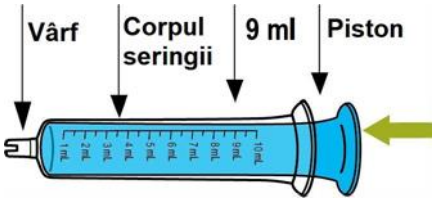


Figura 2

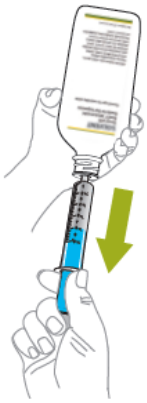
Pasul 4. Agitaţi flaconul cu solvent

- Agitaţi solventul cu putere înainte de fiecare dată când preparaţi Noxafil.

Pasul 5. Umpleţi seringa de culoare albastră cu 9 ml solvent



- Împingeţi pistonul seringii **de culoare albastră** în corpul seringii până la capăt.
- Scoateţi capacul flaconului cu solvent.
- Introduceţi vârful crestat al seringii în adaptorul pentru flacon.
- Cu seringa ataşată la flacon, întoarceţi flaconul şi seringa cu susul în jos. Cu cealaltă mână, trageţi pistonul înapoi pentru a aspira solventul în seringă.



- Opriţi-vă când ajungeţi la linia de 9 ml.
- Întoarceţi flaconul în poziţia anterioară şi scoateţi seringa pentru a verifica măsurarea.

Pasul 6. Asiguraţi-vă că nu există bule de aer

- Țineți seringa cu vârful crestat în sus. Loviți-o ușor cu degetul pentru a deplasa orice bule de aer.

- Împingeţi uşor pistonul pentru a scoate aerul. (Figura 1)

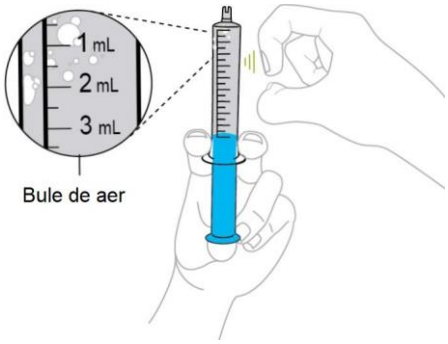
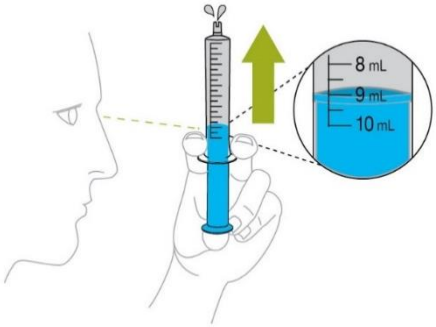


Figura 1



- Verificați din nou măsurarea solventului din seringa. Dacă este mai puțin de 9 ml, puneți vârful crestat înapoi în solvent și trageți pistonul înapoi până când ajungeți la marcajul de 9 ml. (Figura 2)

Figura 2

Pasul 7. Adăugați cei 9 ml de solvent peste Noxafil

- Adăugați cei 9 ml de solvent peste pulberea Noxafil în măsura dozatoare pentru amestecare prin împingerea până la capăt a pistonului.

Pasul 8. Amestecați Noxafil

- Închideți capacul măsurii dozatoare pentru amestecare.

- Agitați foarte puternic măsura dozatoare pentru amestecare timp de 45 secunde pentru a amesteca Noxafil. (Figura 1)

Figura 1

- Verificați pentru a vă asigura că pulberea s-a amestecat. Dacă nu este amestecată, agitați mai mult măsura dozatoare pentru amestecare. Noxafil trebuie să aibă un aspect tulbure și fără aglomerări de particule. (Figura 2)

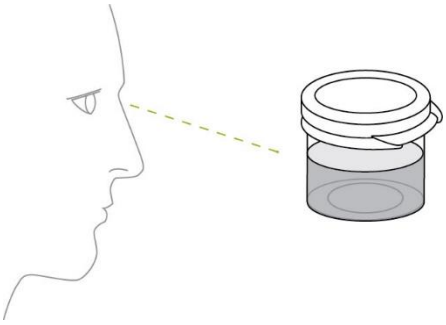


Figura 2

Pasul 9. Verificați-vă rețeta

- Utilizaţi cantitatea de doză în „ml” prescrisă de medic.

Rețineți: Doza se poate modifica de fiecare dată când mergeți la medic, prin urmare asigurați-vă că aveți toate informațiile recente. Asigurați-vă că vă prezentați la toate programările la medicul copilului dumneavoastră, astfel încât copilul dumneavoastră să primească doza potrivită.

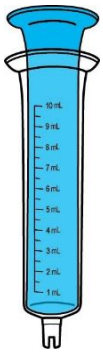
Pasul 10. Alegeți seringa de care aveți nevoie

Notă: Utilizați **doar** seringile furnizate în kit.

Alegeți seringa corectă pentru doza copilului dumneavoastră:

Pentru **1 ml**
până la **3 ml**
De culoare verde

Pentru **3 ml**
până la **10 ml**
De culoare albastră



- Apoi găsiți marcajul în ml pe seringă care indică doza copilului dumneavoastră.

Pasul 11. Măsurați Noxafil

- Împingeți pistonul în seringa dozatoare până la capăt. (Figura 1)

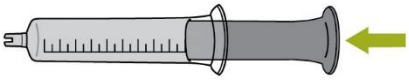
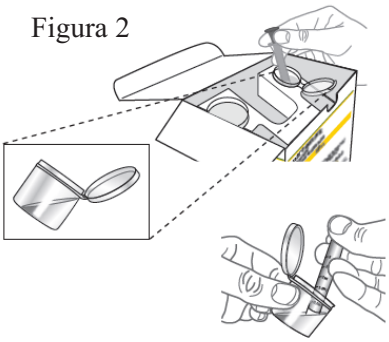


Figura 1

- Înclinați măsura dozatoare cu mâna sau utilizați suportul pentru măsura dozatoare pentru amestecare din interiorul cutiei Noxafil. (Figura 2)

Figura 2



- Puneți vârful crestat al seringii dozatoare în partea cea mai de jos a măsurii dozatoare cu Noxafil și trageți pistonul înapoi. (Figura 3)

- Opriți-vă când ajungeți la linia care indică doza prescrisă.

Figura 3

Notă: Nu veți utiliza tot Noxafil. Va mai rămâne ceva în măsura dozatoare pentru amestecare.

Pasul 12. Asiguraţi-vă că nu există bule de aer

- Țineți seringa cu vârful crestat în sus. Loviți-o ușor cu degetul pentru a deplasa orice bule de aer.

- Împingeţi uşor pistonul pentru a scoate aerul. (Figura 1)

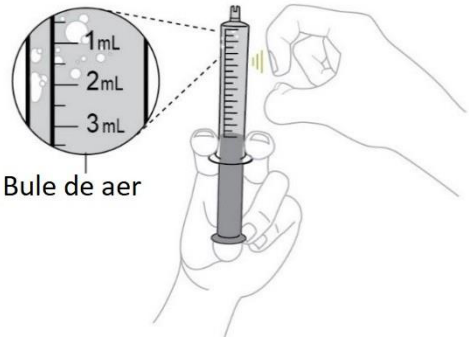
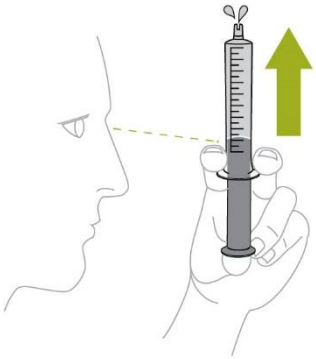


Figura 1



- Verificați din nou măsurarea Noxafil din seringă. Dacă este mai puțin decât doza prescrisă, puneți vârful crestat înapoi în măsura dozatoare pentru amestecare cu Noxafil și trageți pistonul înapoi până când ajungeți la marcajul dozei potrivite. (Figura 2)

Figura 2

Pasul 13. Dați Noxafil copilului dumneavoastră

- Așezați ușor seringa în gura copilului dumneavoastră, astfel încât vârful crestat să-i atingă interiorul obrazului.

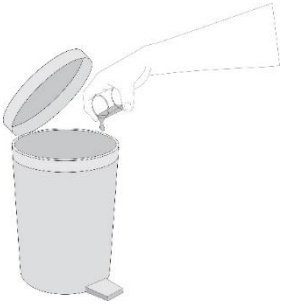
- Împingeţi uşor pistonul pentru a da doza de Noxafil. Este important pentru copilul dumneavoastră să ia toată doza (este în regulă dacă rămâne foarte puțin în vârful crestat al seringii).

Rețineți:
- Dacă copilul dumneavoastră vomită sau scuipă întreaga doză în decurs de 15 minute de la administrarea Noxafil, doza poate fi repetată o dată. Dacă vi se întâmplă acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Utilizați doar solventul din kit. Nu amestecați Noxafil cu lapte, suc sau apă.

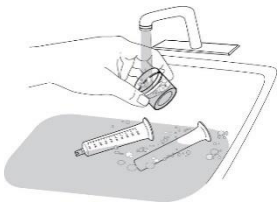
Pasul 14. Curățați măsura dozatoare și seringile

Notă: Seringile și măsurile dozatoare pentru amestecare trebuie reutilizate. Nu aruncați seringile și măsurile dozatoare pentru amestecare furnizate, până când nu sunt utilizate toate plicurile Noxafil. Dacă seringile nu pot fi spălate și reutilizate, în ambalajul 2 sunt furnizate seringi suplimentare.

- Aruncați restul de Noxafil rămas din măsura dozatoare pentru amestecare în coșul de gunoi menajer. **Nu îl turnați în chiuvetă.**



- Scoateți pistoanele din seringile pe care le-ați utilizat.
- Spălați manual seringile, pistoanele și măsura dozatoare pentru amestecare cu apă caldă și detergent lichid de vase. **Nu spălați în mașina de spălat vase.**
- Clătiţi cu apă şi lăsaţi să se usuce la aer.
- Puneți totul într-un loc curat și uscat.



Pasul 15. După ce au fost utilizate toate plicurile Noxafil

- După ce ați utilizat ultimul plic Noxafil din această cutie, veți avea solvent rămas în flacon. Aruncați solventul rămas și toate componentele kit-ului.