

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține 100 mg de posaconazol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Aspergiloză invazivă;

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

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

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

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Non-interschimbabilitatea dintre Posaconazole Accord comprimate și posaconazol suspensie orală

Comprimatul nu trebuie utilizat în locul suspensiei orale 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

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

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

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

Indicație	Doza și durata tratamentului (vezi pct. 5.2)
Tratamentul aspergilozei invazive (numai la adulți)	Doza de încărcare de 300 mg (trei comprimate de 100 mg sau 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (trei comprimate de 100 mg sau 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă) o dată pe zi. Fiecare doză de comprimat se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente. Durata totală recomandată a tratamentului este de 6-12 săptămâni. Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea orală este adecvată atunci când este indicată clinic.
Infecții fungice sistemice (IFS) refractare/pacienți cu IFS și intoleranță 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 stabilește în funcție de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie și de răspunsul clinic.
Profilaxia infecțiilor 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 funcție de recuperarea din starea de neutropenie sau imunosupresie. La pacienții cu leucemie mielocitară acută sau cu sindroame mielodisplazice, profilaxia cu Posaconazole Accord trebuie inițiată cu câteva zile înainte de debutul anticipat al neutropeniei și trebuie continuată timp de încă 7 zile după creșterea numărului de neutrofile peste 500 celule pe mm ³ .

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Datele limitate privind efectul insuficienței hepatice (inclusiv Clasa C în clasificarea Child-Pugh a bolii hepatice cronice) asupra farmacocineticii posaconazolului demonstrează o creștere a expunerii plasmatice comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, dar nu sugerează necesitatea ajustării dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă precauție din cauza potențialului pentru expunere plasmatică crescută.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu alcaloizi din ergot (vezi pct. 4.5).

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

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, cum sunt simvastatina, lovastatina și 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 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

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

Toxicitate hepatică

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

Posaconazolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică din cauza experienței clinice limitate și posibilității ca nivelele plasmatice de posaconazol să fie mai mari la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Monitorizarea funcției hepatice

La începutul tratamentului cu posaconazol și pe parcursul acestuia trebuie evaluate testele funcției hepatice. Pacienții la care apar anomalii ale valorilor testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu posaconazol, trebuie monitorizați repetat pentru a identifica apariția de leziuni hepatice mai grave. Management-ul pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin

analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubină). În cazul apariției de semne și simptome clinice care sugerează apariția unei afecțiuni 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 și care sunt cunoscute a alungi intervalul QTc (vezi pct. 4.3 și 4.5). Posaconazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

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

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

Interacțiuni medicamentoase

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

Midazolam și alte benzodiazepine

Din cauza riscului de sedare prelungită și posibilității 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 paralytic. 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) și efavirenz.

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

Reacție de fotosensibilitate

Posaconazolul poate determina un risc crescut de apariție a unei reacții de fotosensibilitate. Pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare pe perioada tratamentului, în absența unei protecții adecvate, cum sunt îmbrăcăminte de protecție și produse de protecție solară cu un factor de protecție solară crescut (SPF - sun protection factor).

Expunerea plasmatică

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

Tulburări gastrointestinale

Datele de farmacocinetică la pacienții cu tulburări gastrointestinale severe (cum este diareea severă) sunt limitate. Pacienții cu diaree sau vărsături severe trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea unei suprainfecții fungice.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra posaconazolului

Posaconazolul este metabolizat prin glucuronoconjugare UDP (enzime de faza 2) și *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 concentrațiile plasmatice ale posaconazolului.

Flucloxacilină

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

Rifabutină

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

Asocierea de fosamprenavir și posaconazol poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de posaconazol. Dacă este necesară administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea atentă pentru decelarea unor suprainfecții fungice. Administrarea de doze repetate de fosamprenavir (700 mg de două ori pe zi, timp de 10 zile) a scăzut C_{max} și 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% și, respectiv 23%. Nu se cunoaște efectul posaconazolului asupra concentrațiilor de fosamprenavir, atunci când fosamprenavirul este administrat împreună cu ritonavir.

Fenitoină

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

Antagoniști ai receptorilor H₂ și 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, antagoniști ai receptorilor H₂ și inhibitori ai pompei de protoni. Nu este necesară ajustarea dozei comprimatelor de posaconazol atunci când acestea sunt administrate în asociere cu antiacide, antagoniști ai receptorilor H₂ și inhibitori ai pompei de protoni.

Efectele posaconazolului asupra altor medicamente

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

Terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină și chinidină (substraturi ale CYP3A4)

Administrarea în asociere de posaconazol și terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină sau chinidină este contraindicată. Administrarea în asociere poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu alungirea consecutivă a intervalului QTc și, în cazuri rare, la apariția torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.3).

Alcaloizi din ergot

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

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei metabolizați de către CYP3A4 (de exemplu simvastatină, lovastatină, și atorvastatină)

Posaconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei care sunt metabolizați de către CYP3A4. Tratamentul cu acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentrațiile plasmatice crescute au fost asociate cu rhabdmioliză (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} și ASC ale rifabutinei cu 31 % și, respectiv 72 %. Trebuie evitată administrarea în asociere de posaconazol și rifabutină cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacient depășesc riscurile (vezi de asemenea informațiile de mai sus despre efectul rifabutinei asupra concentrațiilor plasmatice de posaconazol). În cazul administrării acestor medicamente în asociere, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei complete și a reacțiilor adverse care pot apare în

cazul creșterii concentrației 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} și ASC ale sirolimus (doză unică de 2 mg) în medie de 6,7 ori și, respectiv 8,9 ori (variind între 3,1 și 17,5 ori) la subiecții sănătoși. Nu se cunoaște efectul posaconazolului asupra sirolimus la pacienți, dar se anticipează ca acesta să fie variabil ca urmare a expunerii diferite a pacienților la posaconazol. Administrarea concomitentă de posaconazol și sirolimus nu este recomandată și trebuie evitată ori de câte ori este posibil. În cazul în care se consideră că administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă ca doza de sirolimus să fie mult redusă în momentul inițierii tratamentului cu posaconazol și să se monitorizeze foarte frecvent concentrațiile minime de sirolimus în sângele total. Concentrațiile plasmatice de sirolimus trebuie măsurate la inițierea, în timpul administrării concomitente și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar dozele de sirolimus trebuie ajustate în consecință. Trebuie reținut faptul că relația dintre concentrația plasmatică minimă și ASC ale sirolimus se modifică în timpul administrării concomitente cu posaconazol. Ca rezultat, concentrațiile plasmatice minime ale sirolimus, care în mod obișnuit sunt în limitele terapeutice uzuale, pot ajunge la valori subterapeutice. Ca urmare, concentrațiile plasmatice minime care se găsesc în partea superioară a limitelor terapeutice uzuale vor fi monitorizate și întreaga atenție trebuie îndreptată asupra semnelor clinice și simptomelor, valorilor analizelor de laborator și biopsiei tisulare.

Ciclosporină

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

Tacrolimus

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

Inhibitorii proteazei HIV

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

Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, posaconazolul 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 sănătoși, administrarea de doze repetate de posaconazol suspensie orală (200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a crescut C_{max} și ASC ale midazolamului intravenos (0,4 mg doză unică) în medie de 1,3 ori și respectiv de 4,6 ori (între 1,7 și 6,4 ori); Posaconazol suspensie orală 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile a crescut C_{max} și ASC ale midazolamului intravenos de 1,6 ori și respectiv 6,2 ori (între 1,6 și 7,6 ori). Ambele doze de posaconazol au crescut C_{max} și ASC ale midazolamului oral (2 mg într-o singură doză orală) de 2,2 ori și respectiv 4,5 ori. În plus, administrarea de posaconazol suspensie orală (200 mg sau 400 mg) a prelungit media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului de la aproximativ 3 - 4 ore la 8 - 10 ore în timpul administrării concomitente.

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 reacțiilor adverse și 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 creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, de aceea, digoxinemia trebuie să fie monitorizată la inițierea sau după întreruperea tratamentului cu posaconazol.

Sulfonilureice

La unii voluntari sănătoși, glicemia a scăzut atunci când glipizida a fost administrată în asociere cu posaconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții 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 și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului.

Posaconazolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Deoarece la utilizarea posaconazolului au fost raportate anumite reacții adverse (de exemplu amețeală, somnolență, etc.) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, se impun măsuri de precauție în timpul utilizării.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța provin, în principal, din studii efectuate cu suspensia orală. Siguranța administrării posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au inclus greață, vărsături, diaree, febră și creșterea bilirubinei.

Posaconazol comprimate

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de comprimate a fost evaluată la 104 voluntari sănătoși și 230 de pacienți înscriși într-un studiu clinic privind profilaxia antifungică. Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și a posaconazolului sub formă de comprimate a fost evaluată la 288 de pacienți înscriși 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 pacienți cu LMA și SMD și la cei cărora li s-a administrat TCSH, sau la cei cu risc de boală grefă-contra-gazdă (BGCG). Durata maximă a expunerii la formularea sub formă de comprimat a fost mai mică decât în cazul suspensiei orale. Expunerea plasmatică determinată de formularea sub formă de comprimat a fost mai mare decât cea observată în cazul suspensiei orale.

Siguranța administrării comprimatelor de posaconazol a fost evaluată la 230 de pacienți înscriși în studiul clinic pivot. Pacienții au fost înscriși într-un studiu farmacocinetic și de siguranță non-comparativ, efectuat cu posaconazol comprimate administrat ca antifungic profilactic. Pacienții erau imunocompromiși și prezentau afecțiuni subiacente incluzând afecțiuni maligne hematologice, neutropenie postchimioterapie, BGcG și post-TCSH. Tratamentul cu posaconazol a fost administrat pe o perioadă medie de 28 de zile. La 20 pacienți 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 reacțiilor adverse

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate utilizând următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 2. Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, raportate în studii clinice și/sau în perioada ulterioară introducerii pe piață*

Tulburări hematologice și limfatice Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	neutropenie trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie
Tulburări ale sistemului imunitar Mai puțin frecvente: Rare:	reacții alergice reacții de hipersensibilitate
Tulburări endocrine Rare:	insuficiență suprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine, pseudoaldosteronism
Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente: Mai puțin frecvente:	dezechilibre electrolitice, anorexie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipomagnezie hiperglicemie, hipoglicemie
Tulburări psihice Mai puțin frecvente : Rare:	Vise anormale, stare confuzională, tulburări ale somnului tulburări psihice, depresie
Tulburări ale sistemului nervos Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	parestezii, amețeală, somnolență, cefalee, disgeuzie convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor, afazie, insomnie accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă
Tulburări oculare Mai puțin frecvente: Rare:	vedere încețoșată, fotofobie, reducerea acuității vizuale diplopie, scotoame
Tulburări acustice și vestibulare Rare:	afectarea auzului
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente: Rare:	sindrom QT prelungit ^S , electrocardiogramă anormală ^S , palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop
Tulburări vasculare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	hipertensiune arterială hipotensiune arterială, vasculită embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Mai puțin frecvente: Rare:	tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită
Tulburări gastrointestinale Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	greață vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație discomfort la nivelul zonei anorectale pancreatită, distensie abdominală, enterite, discomfort epigastic, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal hemoragii gastrointestinale, ileus
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT) leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestază, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară Reacție de fotosensibilitate [§]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Mai puțin frecvente:	durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului Mai puțin frecvente: Rare:	tulburări menstruale durere la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	pirexie (febră), astenie, fatigabilitate edem, durere, frisoane, greață, discomfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei edem lingual, edem facial
Investigații diagnostice Mai puțin frecvente:	modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală

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

[§] Vezi pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hepatobiliare

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu privire la supradozajul comprimatelor de posaconazol.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, Triazol și derivați de tetrazol, codul ATC:

J02AC04. Mecanism de acțiune

Posaconazolul inhibă enzima lanosterol 14 α -demetilază (CYP51), care catalizează o etapă esențială 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*, și specii de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* și *Rhizopus*. Datele de microbiologie sugerează că posaconazolul este activ împotriva *Rhizomucor*, *Mucor*, și *Rhizopus*; cu toate acestea, datele clinice sunt în prezent prea limitate pentru a evalua eficacitatea posaconazolului împotriva acestor agenți 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 dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l și *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

Rezistență

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

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

Valorile ECOFF pentru posaconazol, diferențiind populația de tip sălbatic de tulpinile cu rezistență dobândită, au fost determinate prin metoda EUCAST.

Valori ECOFF conform EUCAST:

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

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

Valori critice

Valori critice pentru testarea sensibilității

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

Asocierea cu alte antifungice

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

Experiență clinică

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

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

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

În cadrul populației 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 populațional complet de analiză (FAS) este subsetul tuturor subiecților din populația ITT care au fost clasificați prin judecare 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* (Î 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* (Î 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 posaconazol comprimat

Studiul 5615 a fost un studiu multicentric non-comparativ realizat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice, siguranței și tolerabilității comprimatului de posaconazol. Studiul 5615 a fost efectuat pe pacienți asemănători celor studiați anterior în cadrul programului clinic pivot efectuat cu posaconazol suspensie orală. Datele farmacocinetice și de siguranță din Studiul 5615 au fost corelate cu datele existente (inclusiv cu datele de eficacitate) privind suspensia orală.

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

S-au prelevat probe succesive ale parametrilor farmacocinetici (FC) în Ziua 1 și la starea de echilibru în Ziua 8 pentru toți pacienții din Partea 1 și pentru un subgrup de pacienți 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 pacienți. Pe baza concentrațiilor medii C_{min} s-a putut calcula o concentrație medie previzionată (C_{av}) pentru 186 de subiecți cărora li s-a administrat o doză de 300 mg. Analiza FC realizată pe pacienții C_{av} a arătat că 81% dintre subiecții tratați cu doză de 300 mg o dată pe zi au obținut C_{av} previzionată la starea de echilibru între 500 și 2500 ng/ml. Un pacient (< 1 %) a prezentat C_{av} previzionată sub 500 ng/ml și 19% dintre pacienți au prezentat C_{av} previzionată peste 2500 ng/ml. Subiecții au atins C_{av} medie

previzionată de 1970 ng/ml la starea de echilibru.

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

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

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

Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală

Aspergiloza invazivă

Într-un studiu non-comparativ al terapiei de salvare (Studiul 0041) a fost evaluată administrarea unei doze de posaconazol suspensie orală de 800 mg/zi divizată în mai multe prize pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienți cu boală refractară la amfotericina B (incluzând formele farmaceutice liposomale) sau la itraconazol sau la pacienți care nu au tolerat aceste medicamente. Rezultatele clinice au fost comparate cu cele de la un grup de control extern constituit în urma analizei retrospective a fișelor medicale. Grupul de control extern a inclus 86 de pacienți tratați cu medicamente disponibile (cele menționate mai sus) în majoritatea cazurilor în același timp și în aceleași centre ca pacienții tratați cu posaconazol. Majoritatea cazurilor de aspergiloză au fost considerate refractare la tratamentul anterior în ambele grupuri, atât în cel cu posaconazol (88%) cât și în grupul de control extern (79%).

După cum se prezintă în Tabelul 6, s-a observat un răspuns pozitiv (rezoluție completă sau parțială) la sfârșitul tratamentului la 42% dintre pacienții tratați cu posaconazol comparativ cu 26% dintre pacienții din lotul de control extern. Cu toate acestea, acesta nu a fost un studiu randomizat, controlat, prospectiv și, prin urmare, toate comparațiile cu grupul de control extern trebuie evaluate cu precauție.

Tabel 6. Eficacitatea generală a posaconazolului suspensie orală la sfârșitul tratamentului pentru aspergiloză invazivă în comparație 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 <i>Aspergillus</i> confirmate micologic. ²	34/76	(45%)	19/74	(26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41%)	12/34	(35%)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53%)	3/16	(19%)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29%)	2/13	(15%)
<i>A. niger</i>	3/5	(60%)	2/7	(29%)

²Inclusiv alte specii mai puțin frecvente sau specii necunoscute

Specii de *Fusarium*

11 din 24 de pacienți cu fusarioză diagnosticată sau probabilă au fost tratați 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 pacienți care nu au tolerat sau au avut infecții refractare la amfotericina B sau itraconazol, șapte pacienți au fost clasificați ca responsivi.

Cromoblastomicoză/Micetom

9 din 11 pacienți au fost tratați cu succes cu posaconazol 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 aceștia au avut cromoblastomicoză determinată de *Fonsecaea pedrosoi*, iar 4 au fost diagnosticați cu micetom, în majoritate determinat de specii de *Madurella*.

Coccidioidomicoză

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

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

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

Studiul 316 este un studiu randomizat, dublu orb cu suspensie orală de posaconazol (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu capsule de fluconazol (400 mg o dată pe zi) la primitorii unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu boală grea contra gazdă (BGcG). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile la 16 săptămâni după randomizare, stabilită de un grup orb independent de experți externi. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63%]) pacienților incluși aveau BGcG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5%]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 de zile în cazul posaconazolului și 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 soluție orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienți cu neutropenie, care au primit chimioterapie citotoxică pentru leucemie mielocitară acută sau pentru sindroame mielodisplazice. Criteriul principal de evaluare a eficienței a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile, determinată de un grup orb independent de experți externi, în timpul perioadei de tratament. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost incidența IFI dovedite/probabile la 100 zile după randomizare. Un diagnostic recent de leucemie mielocitară acută a fost cea mai frecventă afecțiune subiacentă (435/602, [72%]). Durata medie de tratament a fost de 29 de zile în cazul posaconazolului și de 25 de zile în cazul fluconazolului/itraconazolului.

În ambele studii de profilaxie, aspergiloza a fost cea mai frecventă suprainfecție. Vezi Tabelele 7 și 8 pentru rezultate din ambele studii. Au existat mai puține suprainfecții cu *Aspergillus* la pacienții care au primit profilaxie cu posaconazol comparativ cu pacienții din lotul de control.

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

Studiu	Posaconazol suspensie orală	Control ^a	Valoarea-P
Procentul (%) de pacienți 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 inițial până la 111 zile de la momentul inițial. d: Toți randomizați

e: Toți tratați

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

Studiu	Posaconazol suspensie orală	Control ^a
Procentul (%) de pacienți cu aspergiloză dovedită/probabilă		
Perioada de tratament^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Perioada 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 inițial până la 111 zile de la momentul inițial.

d. Toți randomizați

e. Toți tratați

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

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

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

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

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

Nu există date disponibile.

Evaluarea electrocardiografică

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Relații farmacocinetică/farmacodinamie

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

Absorbție

Comprimatele de posaconazol sunt absorbite într-un T_{max} mediu de 4 până la 5 ore și prezintă o farmacocinetică proporțională cu dozele, după doze unice și 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 sănătoși, ASC_{0-72} ore și C_{max} au fost mai mari față de administrarea în condiții de repaus alimentar (51% și 16% pentru ASC_{0-72} ore și 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 condiții de repaus alimentar.

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

Distribuție

După administrarea comprimatului, posaconazolul are un volum mediu aparent de distribuție de

394 l (42%), variind între 294-583 l în cadrul studiilor efectuate la voluntari sănătoși.

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

Metabolizare

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

Eliminare

Posaconazolul, după administrarea comprimatelor, se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) de 29 de ore (între 26 și 31 de ore) și un clearance aparent mediu între 7,5 și 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). Concentrațiile plasmatică 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 pacienți

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului, concentrațiile plasmatică 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 concentrațiile plasmatică 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 și adolescenți (< 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 infecțiilor fungice sistemice, concentrațiile plasmatică medii minime la 12 pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentrațiilor de la 194 de pacienți

cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani (817 ng/ml). Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru copii cu vârsta sub 8 ani. În mod similar, în studiile privind profilaxia, concentrația medie de posaconazol (C_{med}) la echilibru de la zece adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) a fost în medie comparabilă cu C_{med} de la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani).

Sex

Farmacocinetica comprimatelor de posaconazol este comparabilă la bărbați și femei.

Pacienți vârstnici

Nu

s-au observat diferențe globale privind siguranța între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri.

Modelul farmacocinetic populațional al posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de vârstă. 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 subiecții ce aparțin rasei negre s-a înregistrat o ușoară scădere (16%) a ASC și C_{max} a posaconazolului suspensie orală față de subiecții ce aparțin rasei cauciene. Cu toate acestea, profilul de siguranță a posaconazolului a fost similar la subiecții din rasa neagră și 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 suprainfecțiilor fungice la pacienții care cântăresc peste 120 kg.

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

ASC medie a fost de 1,3 până la 1,6 ori mai mare comparativ cu valoarea obținută la pacienți

martor potriviți, cu funcție hepatică normală, după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 400 mg posaconazol suspensie orală la pacienți cu insuficiență hepatică (șase în fiecare grup) ușoară (Clasa A Child Pugh), moderată (Clasa B Child-Pugh) sau severă (Clasa C Child Pugh). Nu au fost măsurate concentrațiile libere și nu poate fi exclusă existența unei creșteri mai mari a expunerii la posaconazolul liber decât creșterea observată de 60% a ASC total. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost prelungit de la aproximativ 27 ore la aproximativ 43 ore în grupurile respective. Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă, dar se recomandă precauție din cauza posibilității unei expuneri plasmatice mai mari.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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 șobolan și câine s-au observat efecte de supresie a corticosuprarenalei la expuneri egale sau mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

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

În cadrul unui studiu cu durată de 2 ani la șobolan s-au observat dilatarea și obstrucția alveolelor ca urmare a fosfolipidozei pulmonare. Aceste date nu indică neapărat un potențial de modificări funcționale la om.

Într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la maimuță, cu concentrații plasmatice maxime de 8,5 ori mai mari decât concentrațiile obținute la doze terapeutice la om nu s-au evidențiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT și QTc. Ecocardiografia nu a evidențiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la șobolan, 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 șobolan și maimuță la expuneri sistemice de 2,1 și respectiv 8,5 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

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

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

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

Nu au existat anomalii neurologice, comportamentale sau de dezvoltare la câinii cu această

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

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

Citrat de trietil (E1505)

Xilitol (E967)

Hidroxiopropilceluloză (E463)

Galat de propil (E310)

Celuloză microcristalină (E460)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearil fumarat de sodiu

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic hidrolizat parțial

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1379/001-004

DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 iulie 2019

Data ultimei reînnoiri: 09 aprilie 2024

9. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
OLANDA

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, POLONIA

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI 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 ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente
posaconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat gastrorezistent conține posaconazol 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

24 comprimate gastrorezistente
96 comprimate gastrorezistente

24x1 comprimate gastrorezistente
96x1 comprimate gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Posaconazole Accord 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DE DOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente
posaconazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Posaconazole Accord 100 mg comprimate gastrorezistente posaconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-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 aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Posaconazole Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Posaconazole Accord
3. Cum să luați Posaconazole Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Posaconazole Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Posaconazole Accord și pentru ce se utilizează

Posaconazole Accord conține un medicament denumit posaconazol. Acesta aparține unei clase de medicamente denumite „antifungice”. Este utilizat pentru prevenirea și tratarea multor infecții fungice diferite.

Acest medicament acționează prin distrugerea sau oprirea dezvoltării unor tipuri de ciuperci (funghi) care pot determina infecții.

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

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

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

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Posaconazole Accord

Nu luați Posaconazole Accord:

- dacă sunteți alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați 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 ați început să luați venetoclax sau doza dumneavoastră de venetoclax este crescută lent pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC).

Nu luați Posaconazole Accord dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Posaconazole Accord.

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

Atenționări și precauții

Înainte să luați Posaconazole Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

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

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a lua Posaconazole Accord.

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

În timpul tratamentului trebuie să evitați expunerea la soare. Este important să acoperiți zonele de piele expuse la soare cu îmbrăcăminte de protecție și să utilizați produse de protecție solară cu un factor de protecție solară (SPF) crescut, deoarece poate apărea o sensibilitate crescută a pielii la razele UV ale soarelui.

Copii

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

Posaconazole Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Posaconazole Accord dacă luați oricare dintre următoarele:

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

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

- orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot”, cum sunt ergotamina sau dihidroergotamina, administrate pentru tratarea migrenelor. Posaconazole Accord poate crește cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini și picioare și 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 luați Posaconazole Accord dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament.

Alte medicamente

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

Anumite medicamente pot crește riscul de reacții adverse al Posaconazole Accord prin creșterea cantității de Posaconazole Accord din sânge.

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

- rifabutină și rifampicină (utilizate în tratamentul anumitor infecții). Dacă luați deja rifabutină, trebuie să faceți analize de sânge și să monitorizați posibilele reacții adverse ale rifabutinei.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona (utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor).
- efavirenz și fosamprenavir, utilizate pentru tratarea infecției HIV.
- Flucloxacilină (antibiotic utilizat împotriva infecțiilor bacteriene).

Este posibil ca Posaconazole Accord să crească riscul de reacții adverse ale altor medicamente prin creșterea cantității acestora din sânge. Aceste medicamente includ:

- vincristină, vinblastină și alți „alcaloizi din vinca” (utilizate în tratamentul cancerului)
- venetoclax (utilizat în tratamentul cancerului)
- ciclosporină (utilizată în timpul sau după chirurgia de transplant)
- tacrolimus și sirolimus (utilizate în timpul sau după chirurgia de transplant)
- rifabutină (utilizată în tratamentul anumitor infecții)
- medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV numite inhibitori de protează (incluzând lopinavir și 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 insuficienței cardiace)
- glicipizidă sau alte „sulfonilureice” (utilizate în tratamentul concentrațiilor 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 aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Posaconazole Accord.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului înainte de a lua Posaconazole Accord.

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

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, în timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Posaconazole Accord, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Posaconazole Accord. Cantități mici se pot excreta în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți amețit, somnoros sau să aveți vederea încețoșată în timpul administrării Posaconazole Accord, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Posaconazole Accord conține sodiu

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

3. Cum să luați Posaconazole Accord

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

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

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 infecție pe care o aveți și poate fi adaptată specific pentru dumneavoastră de către medicul dumneavoastră. Nu vă modificați singur dozele și nu vă schimbați schema de tratament înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg cu o cantitate de apă.
- Nu zdrobiți, nu mestecați, nu rupeți și nu dizolvați comprimatul.
- Comprimatele se pot lua cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Posaconazole Accord decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Posaconazole Accord

- Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți.
- Totuși, dacă momentul administrării dozei următoare este aproape, săriți peste doza omisă și reveniți la schema de tratament obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- greață sau vărsături (senzație sau stare de rău), diaree
- semne de afecțiuni ale ficatului, – acestea includ îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină neobișnuit de închisă la culoare sau scaun deschis la culoare, vărsăturifără motiv, afecțiuni ale stomacului, pierderea apetitului sau oboseală neobișnuită sau slăbiciune, creșterea valorilor enzimelor ficatului evidențiate prin analize de sânge
- reacție alergică.

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- modificarea valorilor sărurilor din sânge evidențiate la analizele de sânge - semnele includ stare de confuzie sau slăbiciune
- senzații anormale la nivelul pielii, cum sunt amorțeală, mâncărimi, furnicături, înțepături sau arsuri
- dureri de cap
- valori scăzute ale potasiului – evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale magneziului – evidențiate 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 senzație de arsură în piept care urcă la nivelul gâtului)
- valori scăzute ale „neutrofilelor”, un tip de globule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecții și se evidențiază la analizele de sânge
- febră
- senzație de slăbiciune, amețală, oboseală sau somnolență
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- constipație
- disconfort la nivelul rectului

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

- anemie - semnele includ dureri de cap, senzație de oboseală sau amețală, dificultăți în respirație sau paloare și valori scăzute ale hemoglobinei evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale plachetelor sanguine (trombocitopenie) evidențiată la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare

- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de globule albe din sânge (leucopenie) evidențiată la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecții
- nivel crescut al „eozinofilelor”, un tip de globule albe din sânge (eozinofilie) – aceasta se poate produce dacă aveți o inflamație
- inflamația vaselor de sânge
- probleme ale ritmului inimii
- crize (convulsii)
- leziuni nervoase (neuropatie)
- ritm anormal al bătăilor inimii – evidențiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitații, 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
- afecțiuni severe ale rinichilor – semnele includ nevoia de a urina în cantitate mai mare sau mai mică, urină de culoare neobișnuită
- valori ridicate ale creatininei – evidențiate la analizele de sânge
- tuse, sughit
- sângerare nazală
- durere ascuțită severă în piept la inspirație (durere pleuritică)
- umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- senzație redusă de sensibilitate, în special la nivelul pielii
- tremor
- valori crescute sau scăzute ale zahărului în sânge
- vedere încețoșată, sensibilitate la lumină
- căderea părului (alopecie)
- ulceratii la nivelul gurii
- frisoane, stare generală de rău
- dureri, dureri de spate sau ceafă, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- retenție 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
- dificultăți de respirație
- disconfort la nivelul pieptului
- senzație de balonare
- greață ușoară până la severă, vărsături, crampe și diaree, de obicei cauzată de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzație de nervozitate

Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- pneumonie – semnele includ dificultăți în respirație și producerea de spută decolorată
- tensiune arterială mare la nivelul vaselor sanguine din plămâni (hipertensiune pulmonară) care poate determina leziuni grave la nivelul plămânilor și inimii
- probleme sanguine, cum sunt coagulare neobișnuită a sângelui sau sângerări prelungite
- reacții alergice severe, inclusiv erupție veziculară pe piele răspândită pe tot corpul și descuamarea pielii
- probleme mintale, cum sunt percepția vocilor sau vederea lucrurilor care nu sunt acolo
- leșin
- dificultăți de gândire sau de vorbire, mișcări involuntare convulsive, în special la nivelul mâinilor, ce nu pot fi controlate

- accident vascular cerebral – semnele includ durere, slăbiciune, amorțeli sau furnicături la nivelul membrelor
- punct orb sau întunecat în câmpul vizual
- insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, care poate duce la absența bătăilor inimii și 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 respirație sau dureri în timpul respirației
- hemoragii stomacale sau intestinale – semnele includ vărsături cu sânge sau scaune cu sânge
- blocaj al intestinului (obstrucție intestinală), în special la nivelul „ileonului”. Blocajul împiedică trecerea conținutului intestinal la nivelul intestinului gros; semnele includ balonare, vărsături, constipație severă, pierderea poftei de mâncare și crampe
- „sindrom hemolitic uremic”, distrugerea globulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (globule roșii, globule albe și plachete sanguine) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombotică)
- umflarea feței sau a limbii
- depresie
- vedere dublă
- durere la nivelul sânilor
- funcționare deficitară a glandelor suprarenale - poate duce la slăbiciune, oboseală, pierderea poftei de mâncare, decolorarea pielii
- funcționare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valorile 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 (evidențiate în analizele de sânge)

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

- De asemenea, unii pacienți au raportat senzație de confuzie după ce au luat Posaconazole Accord.
- Înroșire a pielii

Dacă observați orice reacții adverse menționate mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse și prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Posaconazole Accord

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister sau pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Posaconazole Accord

Substanța activă este posaconazol. Fiecare comprimat conține posaconazol 100 mg.

Celelalte componente sunt: copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1), citrate de trietil (E1505),

xilitol (E967), hidroxipropilceluloză (E463), galat de propil (E310), celuloză microcristalină (E460), siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearil fumarat de sodiu, alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc (E553b), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Posaconazole Accord și conținutul ambalajului

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

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

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

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

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: [te: http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).