

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gudivin 100 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține posaconazol 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimat cu înveliș de culoare galbenă, sub formă de capsulă, cu lungimea de 17,5 mm și lățimea de 6,7 mm, marcat cu "100P" pe una din fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- Aspergiloză invazivă

Gudivin este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și la adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- Aspergiloză invazivă la pacienți cu boală rezistentă la amfotericină B sau itraconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente;
- Fusarioză la pacienții cu boală rezistentă la amfotericină B sau la pacienți care nu tolerează amfotericină 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 amfotericină 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.

De asemenea, Gudivin este indicat pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice la următorii pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- Pacienți cărora li se administrează 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 hematopoietice (TCSH), care sunt în tratament imunosupresor cu doze mari pentru prevenirea bolii grefă contra gazdă (BGcG) și care prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor fungice sistemice.

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

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 posaconazol sub formă de comprimate și posaconazol sub formă de suspensie orală

Comprimatul și suspensia orală nu trebuie utilizate unul în locul celuilalt din cauza diferențelor dintre aceste două forme farmaceutice privind frecvența de administrare a dozelor, administrarea cu alimentele și concentrația atinsă de medicament în plasmă. Prin urmare, trebuie urmate schemele terapeutice recomandate pentru fiecare formă farmaceutică.

Doze

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

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

Medicamentul conținând posaconazol se prezintă ca pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală sub denumiri comerciale diferite. Este recomandat pentru utilizarea pe cale orală la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, care au greutatea corporală de 40 kg sau mai puțin. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

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

| Indicație | Doza și durata tratamentului (vezi pct. 5.2) |
|-----------|---|
|-----------|---|

| | |
|--|--|
| Tratamentul aspergilozei invazive (numai pentru 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 legătură cu ingestia de alimente. Durata totală recomandată a tratamentului este de 6-12 săptămâni. Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea orală este adecvată atunci când este indicată clinic. |
| 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 posaconazol 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 și adolescenți cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele gastrorezistente Gudivin se pot 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, pimozida, halofantrina sau chinidina, deoarece acest lucru poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente, cu prelungirea 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 posaconazolului la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli trebuie făcută cu precauție.

Toxicitate hepatică

Reacții hepatice (de exemplu creșteri ușoare până la moderate ale valorilor serice ale ALT, AST, fosfatazei alcaline, bilirubinemiei 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 plasmatiche 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 modificări ale valorilor testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu posaconazol, trebuie monitorizați frecvent pentru a identifica apariția de leziuni hepatice mai grave. Abordarea terapeutică a 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.

Prelungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc. Posaconazolul nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care sunt cunoscute că prelungesc intervalul QTc (vezi pct. 4.3 și 4.5). Posaconazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

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

Tulburările electrolitice, mai ales cele în care sunt implicate valorile sanguine 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.

Antibiotice de tipul rifampicinei (rifampicină, rifabutină), anumite anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, primidonă), și efavirenz.

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

Expunerea plasmatică

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

Tulburări gastro-intestinale

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

Gudivin conține sodiu

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 plasmatiche ale posaconazolului.

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 plasmaticice 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

Administrarea concomitentă de fosamprenavir și posaconazol poate determina scăderea concentrațiilor plasmaticice 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 sub formă de 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 plasmaticice de fosamprenavir, atunci când fosamprenavirul este administrat potențat cu ritonavir.

Fenitoină

Fenitoina (200 mg o dată pe zi) scade C_{max} și ASC ale posaconazolului cu 41% și respectiv 50%. Administrarea concomitentă 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 H_2 și inhibitori ai pompei de protoni

Nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere clinic atunci când comprimatele de posaconazol sunt administrate concomitent cu antiacide, antagoniști ai receptorilor H_2 și inhibitori ai pompei de protoni. Nu este necesară ajustarea dozei de posaconazol sub formă de comprimate atunci când este administrat concomitent cu antiacide, antagoniști ai receptorilor H_2 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 plasmaticice poate fi asociată cu reacții adverse inacceptabile, concentrațiile plasmaticice 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 plasmaticice 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 concomitentă de posaconazol și terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină sau chinidină este contraindicată. Administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmaticice ale acestor medicamente, cu prelungirea 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 duce la ergotism. Administrarea concomitentă 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. Tratatamentul cu acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentrațiile plasmatice crescute au fost asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.3).

Alcaloizi din vinca

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazolul poate crește concentrațiile plasmatice ale alcaloizilor din vinca, ceea ce poate duce la neurotoxicitate și alte reacții adverse grave. Prin urmare, 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.

Rifabutină

Posaconazolul a crescut C_{max} și ASC ale rifabutinei cu 31% și, respectiv 72%. Trebuie evitată administrarea concomitentă 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 concomitente a acestor medicamente, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei complete și a reacțiilor adverse care pot să apară în cazul creșterii concentrației plasmatice de rifabutină (de exemplu uveită).

Sirolimus

Administrarea de doze repetate de posaconazol sub formă de suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, timp de 16 zile) a crescut C_{max} și ASC ale sirolimusului (doză unică de 2 mg) în medie de 6,7 ori și, respective 8,9 ori (variind între 3,1 și 17,5 ori) la subiecții sănătoși. Nu se cunoaște efectul posaconazolului asupra sirolimusului 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 sirolimusului se modifică în timpul administrării concomitente cu posaconazol. Ca rezultat, concentrațiile plasmatice minime ale sirolimusului, 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 sub formă de 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 de leucoencefalopatie letală, determinate de concentrațiile

plasmatice crescute de ciclosporină. În cazul inițierii terapiei cu posaconazol la pacienții tratați deja cu 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 tacrolimusului (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 terapiei cu posaconazol la pacienții tratați deja cu tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). Ulterior, concentrațiile plasmatiche de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării concomitente 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 plasmatiche ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă de posaconazol sub formă de 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 sub formă de 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 potențat cu ritonavir, a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatiche 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 sub formă de suspensie orală (200 mg o dată pe zi, timp de 10 zile) a crescut expunerea (ASC) la midazolam administrat intravenos (0,05 mg/kg) cu 83%. În alt studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea de doze repetate de posaconazol sub formă de suspensie orală (200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a crescut C_{max} și ASC ale midazolamului administrat 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); posaconazolul sub formă de suspensie orală 400 mg utilizat de două ori pe zi, timp de 7 zile a crescut C_{max} și ASC ale midazolamului administrat 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 administrat oral (2 mg într-o singură doză orală) de 2,2 ori și respectiv 4,5 ori. În plus, administrarea de posaconazol sub formă de 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 plasmatiche 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.

Sulfoniluree

La unii voluntari sănătoși, glicemia a scăzut atunci când glipizida a fost administrată în asociere cu posaconazolul. 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 eficiente 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 (expunere de 3,4 ori mai mare decât cea produsă de comprimatul de 300 mg, pe baza concentrațiilor plasmatică la starea de echilibru la om) sau la șobolanii femele la o doză până la 45 mg/kg (expunere de 2,6 ori mai mare decât cea produsă de comprimatul de 300 mg, pe baza concentrațiilor plasmatică la starea de echilibru 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 amețală, 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 creștere a bilirubinei.

Posaconazol comprimate

Siguranța administrării comprimatelor de posaconazol a fost evaluată la 104 voluntari sănătoși și 230 de pacienți înscriși în studiul clinic privind profilaxia antifungică. Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și a posaconazolului sub formă de comprimat a fost evaluată la 288 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.

Forma farmaceutică 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 în cazul utilizării formei farmaceutice de comprimat a fost mai mică decât în cazul administrării suspensiei orale. Expunerea plasmatică determinată de forma farmaceutică de comprimat a fost mai mare decât cea observată în cazul suspensiei orale.

Siguranța administrării comprimatelor de posaconazol a fost evaluată la 230 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 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.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și conform următoarei convenții privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) sau cu frecvență necunoscută (frecvența 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: | neutropenie |

| | |
|--|--|
| | |
| Mai puțin frecvente: | trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic |
| Rare: | sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| Mai puțin frecvente: | reații alergice |
| Rare: | reații de hipersensibilitate |
| Tulburări endocrine | |
| Rare: | insuficiență suprarenală, scădere a concentrației sanguine a gonadotropinelor, pseudoaldosteronism |
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Frecvente: | dezechilibre electrolitice, anorexie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipomagneziemie |
| Mai puțin frecvente: | hiperglicemie, hipoglicemie |
| Tulburări psihice | |
| Mai puțin frecvente: | vise anormale, stare confuzională, tulburări ale somnului |
| Rare: | tulburări psihice, depresie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente: | parestezii, amețea, somnolență, cefalee, disgeuzie |
| Mai puțin frecvente: | convulsii, neuropatie, hipoestezie, tremor, afazie, insomnie |
| Rare: | accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă |
| Tulburări oculare | |
| Mai puțin frecvente: | vedere încețoșată, fotofobie, reducere a acuității vizuale |
| Rare: | diplopie, scotoame |
| Tulburări acustice și vestibulare | |
| Rare: | afectare a auzului |
| Tulburări cardiace | |
| Mai puțin frecvente: | sindrom QT prelungit [§] , electrocardiogramă anormală [§] , palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie |
| Rare: | torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic |
| Tulburări vasculare | |
| Frecvente: | hipertensiune arterială, |
| Mai puțin frecvente: | hipotensiune arterială, vasculită |

| | |
|---|--|
| Rare: | embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |
| Mai puțin frecvente: | tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee |
| Rare: | hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Foarte frecvente: | greață |
| Frecvente: | vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație, disconfort la nivelul zonei anorectale |
| Mai puțin frecvente: | pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal |
| Rare: | hemoragii gastro-intestinale, ileus |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Frecvente: | creștere a valorilor testelor funcționale hepatice (creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii serice a AST, creștere a bilirubinemiei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorii serice a GGT) |
| Mai puțin frecvente: | afecțiuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestază, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice |
| Rare: | insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Frecvente: | erupție cutanată tranzitorie, prurit |
| Mai puțin frecvente: | ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii |
| Rare: | sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară |
| 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: | insuficiență renală acută, insuficiență renală, creștere a creatininei sanguine |
| Rare: | acidoză tubulară renală, nefrită interstițială |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | |
| Mai puțin frecvente: | tulburări menstruale |
| Rare: | durere la nivelul sânilor |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente: | pirexie (febră), astenie, fatigabilitate |

| | |
|---------------------------------|---|
| Mai puțin frecvente: | edem, durere, frisoane, stare generală de rău, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamare a mucoasei |
| Rare: | edem lingual, edem facial |
| Investigații diagnostice | |
| Mai puțin frecvente: | Modificare a 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 și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

§ Vezi pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hepatobiliare

În timpul supravegherii după punerea pe piață pentru posaconazol sub formă de suspensie orală au fost raportate afecțiuni 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

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, derivați de triazol, 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*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Valori critice

Valorile critice ale CMI pentru posaconazol conform EUCAST [sensibilitate (S); rezistență (R)]:

- *Candida albicans*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l

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

Asocierea cu alte antifungice

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

Experiența clinică

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

Siguranța și eficacitatea administrării posaconazolului pentru tratamentul pacienților cu aspergiloză

invazivă au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, controlat (studiul 69), efectuat la 575 pacienți cu infecții fungice invazive dovedite, probabile sau posibile conform criteriilor EORTC/MSG.

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

În cadrul 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 adjudecare independentă ca având aspergiloză invazivă dovedită sau probabilă: 163 subiecți în cazul administrării posaconazolului și 171 subiecți în cazul administrării voriconazolului. Mortalitatea de toate cauzele și răspunsul clinic global la aceste două tipuri populaționale sunt prezentate în Tabelul 3 și respectiv Tabelul 4.

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

| Populație | Posaconazol | | Voriconazol | | Diferență* (ÎI 95 %) |
|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | |
| 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

| Populație | Posaconazol | | Voriconazol | | Diferență* (ÎI 95 %) |
|---|-------------|------------|-------------|------------|-----------------------|
| | N | Succes (%) | N | Succes (%) | |
| 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 sub formă de 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 la pacienți asemănători celor incluși anterior în cadrul programului clinic pivot efectuat cu posaconazol sub formă de 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 utilizat 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-au administrat doze diferite: 200 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmată de 200 mg o dată pe zi ulterior (Partea IA) 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 pentru evaluarea 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 pentru evaluarea parametrilor FC timp de câteva zile, în perioada de stare 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 (C_{av}) după administrarea la pacienți de posaconazol sub formă de comprimate și suspensie orală, în doze terapeutice, descrisă ca analiză utilizând quartile. Expunerile după administrarea comprimatului sunt, în general, mai mari decât expunerile după administrarea suspensiei orale de posaconazol, dar se suprapun.

Tabel 5. Analizele C_{av} utilizând quartile la pacienții din cadrul studiilor pivot cu posaconazol sub formă de comprimat și suspensie orală

| | Posaconazol sub formă de comprimat | Posaconazol sub formă de 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 pC_{av} (ng/ml) | Interval C_{av} (ng/ml) | Interval C_{av} (ng/ml) | Interval C_{av} (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 |
| <p>pC_{av}: C_{av} previzionată C_{av} = concentrație plasmatică medie măsurată la starea de echilibru *20 de pacienți tratați cu doza de 200 mg o dată pe zi (Ziua 1 200 mg de două ori pe zi)</p> | | | | |

Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol sub formă de suspensie orală

Aspergiloza invazivă

Într-un studiu non-comparativ cu privire la terapia de salvare (Studiul 0041) a fost evaluată administrarea unei doze de posaconazol sub formă de suspensie orală de 800 mg/zi, divizată în mai multe prize, pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienți cu boală refractară la amfotericină 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 sub formă de suspensie orală la sfârșitul tratamentului pentru aspergiloză invazivă, în comparație cu grupul de control extern

| | Posaconazol sub formă de 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 ¹ | 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%) |

¹Inclusiv 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 sub formă de suspensie orală, la doza de 800 mg/zi divizată în mai multe prize, pe o perioadă medie de 124 de zile până la 212 zile. Din optsprezece pacienți care nu au tolerat sau au avut infecții refractare la amfotericină B sau itraconazol, șapte pacienți au fost clasificați ca responsivi.

Cromblastomicoză/Micetom

9 din 11 pacienți au fost tratați cu succes cu posaconazol sub formă de suspensie orală, la doza de 800 mg/zi, divizată în mai multe prize, pentru o perioadă medie de 268 de zile până la 377 zile. Cinci dintre aceștia au avut cromblastomicoză 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 sub formă de suspensie orală, la doza de 800 mg/zi, divizată în mai multe prize, pentru o perioadă medie de 296 de zile până la 460 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, efectuat cu posaconazol sub formă de suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi), comparativ cu fluconazol sub formă de capsule (400 mg o dată pe zi), la pacienții supuși unui transplant alogen 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 BGcG 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, efectuat cu posaconazol sub formă de suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi), comparativ cu fluconazol sub formă de suspensie (400 mg o dată pe zi) sau cu itraconazol sub formă de soluție orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienți cu neutropenie, cărora li s-a administrat 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 la care s-a administrat profilactic posaconazol, comparativ cu pacienții din lotul de control.

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

| Studiu | Posaconazol sub formă de suspensie orală | Control ^a | Valoarea-P |
|--|--|----------------------|------------|
| Procentul (%) de pacienți cu IFS dovedite/probabile | | | |
| Perioada de tratament^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Perioada de timp stabilită^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| Procentul (%) de pacienți cu IFS dovedite/probabile | | | |
| 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 administrarea ultimei doze de medicament din studiu plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la administrarea ultimei doze de medicament din studiu 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 sub formă de 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 administrarea ultimei doze de medicament din studiu plus încă 7 zile; în studiul 316 aceasta a fost perioada de la prima doză până la administrarea ultimei doze de medicament din studiu 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 de posaconazol sub formă de comprimate la copiii 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 și solvent pentru suspensie orală; concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copiii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este

susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți și de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 2 ani.

Nu sunt disponibile date.

Evaluarea electrocardiografică

Numeroase ECG-uri s-au efectuat la momente de timp stabilite, pe o perioadă de 12 ore, înainte și în timpul administrării de posaconazol sub formă de 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 plasmatiche maxime la pacienții infectați cu *Aspergillus* (vezi pct. 4.2 și 5.2 despre schemele de tratament recomandate).

Absorbție

Posaconazol sub formă de comprimate este absorbit într-un T_{max} mediu de 4 până la 5 ore și prezintă o farmacocinetică proporțională cu dozele, după utilizarea de doze unice și doze repetate de până la 300 mg.

După administrarea unei doze unice de 300 mg de posaconazol sub formă de comprimate după o masă bogată în lipide la voluntari sănătoși, $ASC_{0-72\text{ ore}}$ și C_{max} au fost mai mari față de administrarea în condiții de repaus alimentar (51% și 16% pentru $ASC_{0-72\text{ ore}}$ 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 plasmatiche de posaconazol după administrarea de posaconazol sub formă de comprimate 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 plasmatice (>98%), predominant de albumina serică.

Metabolizare

Posaconazolul nu are metaboliți circulanți importanți și este puțin probabil ca inhibitorii enzimelor CYP450 să modifice concentrațiile plasmatiche ale acestuia. Dintre metaboliții circulanți ai posaconazolului, majoritatea sunt glucuroconjuguați 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 sub formă de comprimate, 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 materiile fecale (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 plasmatiche la starea la echilibru sunt atinse până în Ziua 6, în cazul administrării unei doze de 300 mg (o dată pe zi, după doza de încărcare administrată 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 posaconazolului la starea de echilibru au fost prezise la pacienții cărora li s-a administrat posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi, ulterior administrării dozei de două ori pe zi în Ziua 1, pentru tratamentul aspergilozei invazive și profilaxia infecțiilor fungice invazive.

Tabel 9. Valoarea mediană estimată în populație (a 10-a percentilă, a 90-a percentilă) pentru concentrațiile plasmatiche 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 de posaconazol sub formă de comprimate la copii și adolescenți.

Farmacocinetica posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la copii și adolescenți. După administrarea dozei de 800 mg posaconazol pe zi, sub formă de suspensie orală, doza fiind divizată în mai multe prize, pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice, concentrațiile plasmatiche medii minime la 12 pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 - 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentrațiilor obținute la 194 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 - 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 plasmatică medie de posaconazol (C_{av}) la starea de echilibru obținută la zece adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) a fost în medie comparabilă cu C_{av} observată la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani).

Sex

Farmacocinetica posaconazolului sub formă de comprimate este comparabilă la bărbați și femei.

Vârșnici

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 de posaconazol sub formă de comprimate la diferite rase sunt insuficiente.

La subiecții ce aparțin rasei negre s-a înregistrat o ușoară scădere (16%) a ASC și C_{max} a posaconazolului sub formă de suspensie orală, față de subiecții ce aparțin rasei caucaziene. Cu toate acestea, profilul de siguranță al 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 cu greutatea peste 120 kg.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de posaconazol sub formă de 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), valorile ASC ale posaconazolului au fost foarte variabile [$> 96\%$ 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 utilizării de posaconazol sub formă de comprimate; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific în cazul utilizării de posaconazol sub formă de comprimate.

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 sub formă de 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 plasmatiche de posaconazol liber 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 plasmatiche mai mari.

Recomandări similare se aplică și în cazul utilizării de posaconazol sub formă de comprimate; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific în cazul utilizării de posaconazol sub formă de comprimate.

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

Fosfolipidoza neuronală a apărut la câinii cărora li s-a administrat medicamentul timp de ≥ 3 luni, la expuneri sistemice mai mici decât cele 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 efectuate la câini și maimuțe, 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 durata de 2 ani la șobolani 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, efectuat la maimuțe, cu concentrații plasmatiche maxime atinse 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 șobolani, 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 șobolani și maimuțe 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 asupra funcției de reproducere și de dezvoltare peri- și postnatală la șobolani. La expuneri mai mici decât cele obținute la om la doze terapeutice, posaconazolul a produs modificări și malformații la nivelul scheletului, distocie, creștere a duratei de gestație, reducere a mărimii medii a puilor și a viabilității postnatale. La iepuri, posaconazolul a fost embriotoxic la expuneri mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. Similar altor antifungice din clasa azoli, aceste efecte asupra funcției de reproducere 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 utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioada ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

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

Trietilcitrat

Xilitol

Hidroxiopropilceluloză

Propilgalat

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearil fumarat de sodiu

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din Al/Al neperforate cu 24 sau 96 comprimate gastrorezistente

Cutii cu blistere din Al/Al perforate cu doze unitare cu 24 x 1 și 96 x 1 comprimate gastrorezistente.

Cutii cu blistere din PVC-PCTFE-PVdC/Al neperforate cu 24 sau 96 comprimate gastrorezistente

Cutii cu blistere din PVC-PCTFE-PVdC /Al perforate cu doze unitare cu 24 x 1 și 96 x 1 comprimate gastrorezistente.

Cutii cu blistere din PVC-PE-PVdC/Al neperforate cu 24 sau 96 comprimate gastrorezistente

Cutii cu blistere din PVC-PE-PVdC /Al perforate cu doze unitare cu 24 x 1 și 96 x 1 comprimate gastrorezistente

Cutie cu flacon din PEÎD cu capac din polipropilenă cu 60 comprimate gastrorezistente.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15557/2024/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024