

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazol Mylan 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 o lungime de 17,5 mm lungime și 6,7 mm lățime, marcat cu „100P” pe o față și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Posaconazol Mylan comprimate gastrorezistente este indicat pentru utilizarea la adulți în tratamentul următoarelor infecții fungice (vezi pct. 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, Posaconazol Mylan comprimate gastrorezistente este indicat pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice la următorii pacienți:

- 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 hematopoetice (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

Non-inter schimbabilitatea 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.

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.

Doze

Posaconazol este disponibil și sub formă de suspensie orală 40 mg/ml și concentrat pentru soluție perfuzabilă 300 mg. Comprimatele de posaconazol reprezintă forma farmaceutică preferată pentru optimizarea concentrațiilor plasmatice și determină, în general, expuneri plasmatice mai mari la medicament decât posaconazol sub formă de suspensie orală.

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

Tabel 1. Doza recomandată în funcție de indicație

Indicație	Doza și durata tratamentului (vezi pct. 5.2)
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 posaconazol la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Nu sunt disponibile date pentru forma farmaceutică comprimat.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele gastrorezistente 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 plasmatice 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).

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 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 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 valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu posaconazol, trebuie monitorizați repetat, pentru a identifica apariția de afecțiuni hepatice mai grave. Abordarea terapeutică a pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubinemia). 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. Posaconazol 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). Posaconazol trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

- Prolungire congenitală sau dobândită a QTc
- Cardiomiopatie, mai ales în prezența insuficienței cardiace
- Bradicardie sinusală
- Aritmii simptomatice prezente
- Administrarea 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).

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

Concentrațiile plasmatice 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 plasmatice de posaconazol după administrarea comprimatelor de posaconazol sunt, în general, mai mari decât cele obținute cu posaconazol sub formă de suspensie orală. Concentrațiile plasmatice de posaconazol după administrarea comprimatelor de posaconazol pot crește în timp, la unii pacienți (vezi pct. 5.2). Datele de siguranță obținute la valori de expunere mai mari, pentru comprimatele de posaconazol, sunt limitate în prezent.

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.

Posaconazol Mylan comprimate gastrorezistente 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 glucuroconjugare 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.

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 inductorii 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

Administrarea concomitentă 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 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 plasmatice 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 inductorii similari (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, primidonă) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.

Antagoniști ai receptorilor H_2 și inhibitorii 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 inhibitorii 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 inhibitorii 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 concomitentă de posaconazol și terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină sau chinidină este contraindicată. Administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice 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. Tratamentul 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). Posaconazol 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 sirolimus (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 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 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 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 inițiereaterapiei cu posaconazol la pacienții tratați deja cu 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 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 plasmatice 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 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 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); posaconazol 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 plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, prin urmare, digoxinemia trebuie 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 posaconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții diabetici.

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 plasmatice 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 plasmatice 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 amețea, 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

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

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. Nu poate fi exclusă o incidență mai mare a reacțiilor adverse.

Rezumatul profilului de siguranță

Posaconazol comprimate

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 sub formă de comprimate, administrat ca antifungic profilactic. Pacienții erau imunocompromiși și prezentau afecțiuni subiacente, incluzând afecțiuni maligne hematologice, neutropenie post-chimioterapie, 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 administrarea dozei de două ori pe zi în Ziua 1, în fiecare cohortă).

Siguranța administrării posaconazol sub formă de comprimate și suspensie orală

Siguranța administrării de posaconazol sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 de pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvente reacții adverse au inclus greață, vărsături, diaree, febră și creștere a bilirubinemiei.

Siguranța administrării de posaconazol sub formă de comprimat a fost evaluată la 336 de pacienți și voluntari sănătoși înscriși în studii clinice. Profilul de siguranță al comprimatelor a fost similar cu cel al suspensiei orale.

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 ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau 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*

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:	reacții alergice
Rare:	reacții de hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Rare:	insuficiență suprarenală, scădere a concentrației sanguine a gonadotropinelor
Cu frecvență necunoscută:	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, amețeală, 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: Rare:	vedere încețoșată, fotofobie, reducere a acuității vizuale diplopie, scotoame
Tulburări acustice și vestibulare Rare:	afectare a auzului
Tulburări cardiace Mai puțin frecvente: Rare:	sindrom QT prelungit [§] , electrocardiogramă anormală [§] , palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
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, disconfort la nivelul zonei anorectale pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastic, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal hemoragii gastrointestinale, ileus
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	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) afecțiuni 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:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii 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 plasmatice ale 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 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu privire la supradozajul cu posaconazol sub formă de comprimate.

În timpul studiilor clinice, pacienții care au utilizat doze de posaconazol sub formă de suspensie orală de până la 1600 mg/zi au prezentat aceleași reacții adverse ca cele raportate la pacienții tratați cu doze mai mici. S-a raportat supradozajul accidental la un pacient care a utilizat posaconazol sub formă de 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.

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

Valorile ECOFF nu sunt echivalente cu valorile critice clinice.

Valori critice

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

- *Aspergillus fumigatus*^{1,2}: S \leq 0,13 mg/l, R $>$ 0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*^{1,2}: S \leq 0,13 mg/l, R $>$ 0,25 mg/l
- *Candida albicans*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l

¹ Se recomandă monitorizarea concentrațiilor de azoli la pacienții tratați pentru infecții fungice.

² Cu condiția să se confirme expunerea adecvată la medicamente folosind monitorizarea terapeutică a medicamentului (MTM).

Rămâne o anumită incertitudine în ceea ce privește valorile limită pentru concentrațiile plasmatice de posaconazol, care separă pacienții cu o probabilitate mare de succes clinic de cei cu o probabilitate mică de succes clinic. În unele circumstanțe (de exemplu, pacienți cu neutropenie persistentă și marcată, leziuni extinse sau cei cu alte caracteristici asociate cu un rezultat clinic slab), trebuie asigurată o valoare mare a concentrației plasmatice minime. Datele preclinice și clinice sugerează că la starea de echilibru această valoare ar trebui să fie $>$ 1 mg/l. Pentru alte grupe de pacienți, poate fi acceptabilă o valoare mai mică a concentrației plasmatice minime. Pentru profilaxie a fost sugerată o concentrație țintă de $>$ 0,7 mg / l (valorile critice clinice EUCAST pentru fungi v9.0).

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 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 (Cav) pentru 186 de subiecți cărora li s-a administrat o doză de 300 mg. Analiza FC realizată pe pacienții Cav a arătat că 81% dintre subiecții tratați cu doză de 300 mg o dată pe zi au obținut Cav previzionată la starea de echilibru între 500 și 2500 ng/ml. Un pacient (<1 %) a prezentat Cav previzionată sub 500 ng/ml și 19% dintre pacienți au prezentat Cav previzionată peste 2500 ng/ml. Subiecții au atins Cav medie previzionată de 1970 ng/ml la starea de echilibru.

În Tabelul 3 este prezentată o comparație a expunerii (Cav) 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 3. Analizele Cav 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 pCav (ng/ml)	Interval Cav (ng/ml)	Interval Cav (ng/ml)	Interval Cav (ng/ml)
Q1	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544

Q3	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
Q4	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010
pCav: Cav previzionată Cav = 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)				

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 4, 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 4. 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		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</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 de 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.

Cromoblastomicoză/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 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 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 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, 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 grefă 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 5 și 6 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 5. 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 6. 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 IFS a fost semnificativ mai scăzut în lotul cu POS (4/301) comparativ cu lotul cu FLU (12/299; P= 0,0413).

Copii și adolescenți

Nu există experiență privind administrarea de posaconazol sub formă de comprimate la copiii și adolescenți.

Șaisprezece pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani au fost tratați cu posaconazol sub formă de suspensie orală 800 mg/zi în cadrul unui studiu pentru infecții fungice sistemice. Pe baza datelor disponibile de la acești 16 copii și adolescenți, profilul de siguranță pare să fie similar cu cel al pacienților cu vârsta \geq 18 ani.

În plus, la doisprezece pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani s-a administrat posaconazol suspensie orală 600 mg/zi pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice (Studiile 316 și 1899). Profilul de siguranță al acestor pacienți cu vârsta < 18 ani pare să fie similar cu profilul de siguranță al adulților. Pe baza datelor de farmacocinetică la acești 10 copii, profilul farmacocinetic pare să fie similar cu cel al pacienților cu vârsta \geq 18 ani.

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

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/farmacodinamic

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}).

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 plasmatiche (> 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 glucuronconjugăți 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

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Nu există experiență 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 și 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentrațiilor obținute 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 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 Cav observată la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani).

Sex

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

Vârștnici

Farmacocinetica posaconazol sub formă de comprimate este comparabilă la pacienți tineri și vârstnici. Nu s-au observat diferențe globale privind siguranța între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri; prin urmare, nu se recomandă modificarea dozei la pacienții vârstnici.

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 a posaconazolului a fost similar la subiecții din rasa neagră și caucaziană.

Greutate

Modelul farmacocinetic pentru forma farmaceutică de comprimat, cu administrare orală, sugerează că pacienții cu greutatea peste 120 kg pot prezenta o expunere mai mică la posaconazol. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a suprainfecțiilor fungice la pacienții cu greutatea peste 120 kg.

Pacienții, în special cei tratați cu posaconazol după TCSH, cu o greutate corporală redusă (< 60 kg) au mai multe șanse de a prezenta concentrații plasmatice mai mari de posaconazol și trebuie atent monitorizați pentru observarea reacțiilor adverse.

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 plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

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

Trietilcitrat

Xilitol

Hidroxipropilceluloză

Propilgalat

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearil fumarat de sodiu

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere din Al/Al: 24 sau 96 de comprimate gastrorezistente în blistere neperforate și 24 x 1 și 96 x 1 comprimate în blistere perforate doze unitare.

Cutii cu blistere alb opace din PVC-PCTFE/Al: 24 sau 96 de comprimate gastrorezistente în blistere neperforate și 24 x 1 și 96 x 1 comprimate în blistere perforate doze unitare.

Cutii cu blistere alb opace din PVC-PE-PVdC/Al: 24 sau 96 de comprimate gastrorezistente în blistere neperforate și 24 x 1 și 96 x 1 comprimate în blistere perforate doze unitare.

Flacon din PEÎD, cu capac din polipropilenă, cu 60 de comprimate gastrorezistente.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12723/2019/1-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021