

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Posaconazol Viatris 40 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

glucoză lichidă 2,11 g în 5 ml suspensie

benzoat de sodiu (E211) 10 mg în 5 ml suspensie

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie, de culoare albă până la gălbuie, cu aromă de cireșe.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Posaconazol Viatris suspensie orală este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la adulți (vezi pct. 5.1):

- Aspergiloză invazivă la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente;
- Fusarioză la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau la pacienți care nu tolerează amfotericina B;
- Cromoblastomicoză și micetom la pacienții cu boală rezistentă la itraconazol sau la pacienți care nu tolerează itraconazolul;
- Coccidioidomicoză la pacienți cu boală rezistentă la amfotericina B, itraconazol sau fluconazol sau la pacienți care nu tolerează aceste medicamente;
- Candidoză orofaringiană: ca terapie de primă intenție la pacienții cu forme severe sau la pacienții cu imunitate scăzută, la care este de așteptat ca răspunsul la tratamentul topic să fie scăzut.

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 Viatris suspensie orală este indicat pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice la următorii pacienți:

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

imunosupresor în doze mari pentru prevenirea bolii grefă contra gazdă (BGcG) și care prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor fungice sistemice.

Pentru administrare în tratamentul primar al aspergilozei invazive, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru comprimatele gastrorezistente.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Non-inter schimbabilitatea dintre alte forme farmaceutice de posaconazol și Posaconazol Viatris suspensie orală

Posaconazol Viatris suspensie orală este indicat numai pentru populația adultă (≥ 18 ani). O altă formulare (pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) este disponibilă pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani însă este posibil ca aceasta să nu fie comercializată.

Posaconazol Viatris suspensie orală nu trebuie utilizat interschimbabil cu alte forme farmaceutice de posaconazol, din cauza diferențelor dintre formulări privind frecvența dozării, administrarea cu alimente și concentrația plasmatică obținută. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare formulare.

Doze

Posaconazol este disponibil și sub formă de comprimat gastrorezistent de 100 mg, 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală însă este posibil ca acestea să nu fie comercializate. Posaconazol comprimate determină, în general, expuneri plasmatiche mai mari la medicament decât posaconazol suspensie orală, atât în cazul administrării cu alimente, cât și în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, față de suspensia orală, comprimatele reprezintă formularea preferată pentru optimizarea concentrațiilor plasmatiche.

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

Tabel 1. Doza recomandată la adulți 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	200 mg (5 ml) de patru ori pe zi. Alternativ, pacienții care pot tolera alimente sau suplimente nutriționale pot lua 400 mg (10 ml) de două ori pe zi în timpul mesei sau imediat după masă, sau după un supliment nutrițional. Durata tratamentului se stabilește în funcție de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie și de răspunsul clinic.
Candidoză orofaringiană	Doza de încărcare de 200 mg (5 ml) o dată pe zi în prima zi, apoi 100 mg (2,5 ml) o dată pe zi timp de 13 zile. Fiecare doză de Posaconazol Viatriș trebuie administrată în timpul sau imediat după masă sau după un supliment nutrițional la pacienții care nu tolerează alimentele pentru a ameliora absorbția orală și pentru a garanta obținerea unei expuneri corespunzătoare la medicament.
Profilaxia infecțiilor fungice sistemice	200 mg (5 ml) de trei ori pe zi. Fiecare doză de Posaconazol Viatriș trebuie administrată în timpul sau imediat după masă sau după un supliment nutrițional la pacienții care nu tolerează alimentele pentru a ameliora absorbția orală și pentru a garanta obținerea unei expuneri corespunzătoare la medicament. 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 Viatriș 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 Viatriș 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. Două alte formulări cu administrare orală, pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și comprimate, sunt disponibile pentru copii și adolescenți însă este posibil ca acestea să nu fie comercializate.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

Suspensia orală trebuie bine agitată înainte de utilizare.

4.3 Contraindicații

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

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

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

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

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

Toxicitate hepatică

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

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

Monitorizarea funcției hepatice

La începutul tratamentului cu posaconazol și pe parcursul acestuia trebuie evaluate testele funcției hepatice. Pacienții la care apar anomalii ale valorilor testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu Posaconazol Viatris, trebuie monitorizați repetat 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 Viatris.

Prelungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc. Posaconazol Viatris nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care sunt cunoscute a alungi intervalul QTc (vezi pct. 4.3 și 4.5). Posaconazol Viatris 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
- Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a alungi intervalul QTc (altele decât cele menționate la pct. 4.3).

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

Interacțiuni medicamentoase

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

Midazolam și alte benzodiazepine

Din cauza riscului de sedare prelungită și posibilității deprimării respiratorii, administrarea concomitentă de posaconazol cu orice benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu midazolam, triazolam, alprazolam) trebuie luată în considerare numai dacă este absolut necesar. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de benzodiazepine metabolizate de CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea vincristinei

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

Toxicitatea venetoclaxului

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

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

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

Reacție de fotosensibilitate

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

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

Tulburări gastrointestinale

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

Excipienți

Acest medicament conține aproximativ 2,11 g glucoză în 5 ml suspensie. Pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Poate dăuna dinților.

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

Acest medicament conține 2 mg benzoat de sodiu per ml care este echivalent cu 10mg/5 ml. Benzoatul de sodiu poate crește riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra posaconazolului

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

Rifabutină

Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (concentrația plasmatică maximă) și ASC (aria de sub curba concentrație plasmatică – timp) a posaconazolului cu 57% și, respectiv 51%.

Administrarea concomitentă de posaconazol și rifabutină sau inductori similari (de exemplu rifampicina) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul. Vezi mai jos și informațiile privind efectul posaconazolului asupra concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei.

Flucloxacilină

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

Administrarea concomitentă de posaconazol și flucloxacilină trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul (vezi pct. 4.4).

Efavirenz

Efavirenz (400 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} și ASC ale posaconazolului cu 45% și respectiv 50%.

Administrarea concomitentă de posaconazol și efavirenz trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacient depășesc riscurile.

Fosamprenavir

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

Fenitoină

Fenitoina (200 mg o dată pe zi) scade C_{max} și ASC ale posaconazolului cu 41% și respectiv 50%.

Administrarea în asociere de posaconazol și fenitoină sau inductori similari (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, primidonă) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul.

Antagoniști ai receptorilor H_2 și inhibitori ai pompei de protoni

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

Alimente

Absorbția posaconazolului este crescută semnificativ de administrarea concomitentă cu alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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, dacă posaconazolul nu este administrat într-un mod strict standardizat în timpul meselor, având în vedere efectul important al alimentelor asupra expunerii la posaconazol (vezi pct. 5.2).

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

Administrarea în asociere de posaconazol și terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină sau chinidină este contraindicată. Administrarea în asociere poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu 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 conduce la ergotism. Administrarea în asociere de posaconazol și alcaloizi din ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei metabolizați de către CYP3A4 (de exemplu

simvastatină, lovastatină, și atorvastatină)

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

Alcaloizi din vinca

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu, vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatice ale alcaloizilor din vinca, ceea ce poate conduce la neurotoxicitate și alte reacții adverse grave. Prin urmare, administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienților 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 în asociere de posaconazol și rifabutină cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacient depășesc riscurile (vezi de asemenea informațiile de mai sus despre efectul rifabutinei asupra concentrațiilor plasmatice de posaconazol). În cazul administrării acestor medicamente în asociere, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei complete și a reacțiilor adverse care pot apare în cazul creșterii concentrației plasmatice de rifabutină (de exemplu uveită).

Sirolimus

Administrarea de doze repetate de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, timp de 16 zile) a crescut C_{max} și ASC ale sirolimus (doză unică de 2 mg) în medie de 6,7 ori și, respectiv 8,9 ori (variind între 3,1 și 17,5 ori) la subiecții sănătoși. Nu se cunoaște efectul posaconazolului asupra sirolimus la pacienți, dar se anticipează ca acesta să fie variabil ca urmare a expunerii diferite a pacienților la posaconazol. Administrarea concomitentă de posaconazol și sirolimus nu este recomandată și trebuie evitată ori de câte ori este posibil. În cazul în care se consideră că administrarea

concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă ca doza de sirolimus să fie mult redusă în momentul inițierii tratamentului cu posaconazol și să se monitorizeze foarte frecvent concentrațiile minime de sirolimus în sângele total. Concentrațiile plasmatice de sirolimus trebuie măsurate la inițierea, în timpul administrării concomitente și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar dozele de sirolimus trebuie ajustate în consecință. Trebuie reținut faptul că relația dintre concentrația plasmatică minimă și ASC ale sirolimus se modifică în timpul administrării concomitente cu posaconazol. Ca rezultat, concentrațiile plasmatice minime ale sirolimus, care în mod obișnuit sunt în limitele terapeutice uzuale, pot ajunge la valori subterapeutice. Ca urmare, concentrațiile plasmatice minime care se găsesc în partea superioară a limitelor terapeutice uzuale vor fi monitorizate și întreaga atenție trebuie îndreptată asupra semnelor clinice și simptomelor, valorilor analizelor de laborator și biopsiei tisulare.

Ciclosporină

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

Tacrolimus

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

Inhibitorii proteazei HIV

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

Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, posaconazolul suspensie orală (200 mg o dată pe zi, timp de 10 zile) a crescut expunerea (ASC) la midazolam intravenos (0,05 mg/kg) cu 83%. În alt studiu la voluntari sănătoși, administrarea de doze repetate de posaconazol suspensie orală (200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) a crescut C_{max} și ASC ale midazolamului intravenos (0,4 mg doză unică) în medie de 1,3 ori și respectiv de 4,6 ori (între 1,7 și 6,4 ori); Posaconazol suspensie orală 400 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile a crescut C_{max} și ASC ale midazolamului intravenos de 1,6 ori și respectiv 6,2 ori (între 1,6 și 7,6 ori). Ambele doze de posaconazol au crescut C_{max} și ASC ale midazolamului oral (2 mg într-o singură doză orală) de 2,2 ori și respectiv 4,5 ori. În plus, administrarea de posaconazol suspensie orală (200 mg sau 400 mg) a prelungit media timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al midazolamului de la aproximativ 3 - 4 ore la 8 - 10 ore în

timpul administrării concomitente.

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

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

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

Digoxină

Administrarea altor azoli a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, prin urmare, digoxinemia trebuie monitorizată la inițierea sau după întreruperea tratamentului cu posaconazol.

Sulfonilureice

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

Acid all-trans-retinoic (AATR) sau tretinoin

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

Venetoclax

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive 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 până la 180 mg/kg (de 1,7 ori mai mare decât schema de tratament cu 400 mg de două ori pe zi, bazat pe concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la voluntarii sănătoși) sau la șobolanii femele la o doză până la 45

mg/kg (de 2,2 ori mai mare decât schema de tratament cu 400 mg de două ori pe zi). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra 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

Rezumat al profilului de siguranță

Siguranța administrării posaconazolului 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 creșterea bilirubinei.

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 ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (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:	reacții alergice
Rare:	reacții de hipersensibilitate
Tulburări endocrine	
Rare:	insuficiență suprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine, 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, amețală, somnolență, cefalee, disgeuzie
Mai puțin frecvente:	convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor, afazie, insomnie
Rare:	accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente:	vedere încețoșată, fotofobie, reducerea acuității vizuale

Rare:	diplopie, scotoame
Tulburări acustice și vestibulare Rare:	afectarea 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, sughiț, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită
Tulburări gastrointestinale Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	greață vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație, discomfort la nivelul zonei anorectale pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal hemoragii gastrointestinale, ileus
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT) leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, coleastă, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară Reacție de fotosensibilitate [§]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Mai puțin frecvente:	durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânelui Mai puțin frecvente:	tulburări menstruale

Rare:	durere la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: Mai puțin frecvente:	pirexie (febră), astenie, fatigabilitate edem, durere, frisoane, stare de rău, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei
Rare:	edem lingual, edem facial
Investigații diagnostice Mai puțin frecvente:	modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală

* Pe baza reacțiilor adverse observate pentru suspensia orală, comprimate gastrorezistente, 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 a posaconazolului suspensie orală au fost raportate leziuni hepatice severe cu evoluție letală (vezi pct 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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

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

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

Valori critice

Valorile critice ale CMI pentru posaconazol conform EUCAST [sensibilitate (S); 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*.

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.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

S-a observat o corelație între expunerea totală la medicament raportată la CMI (ASC/CMI) și rezultatul clinic. Raportul critic la subiecții cu infecție cu *Aspergillus* a fost ~200. La pacienții infectați cu *Aspergillus* este deosebit de important să se asigure realizarea concentrațiilor plasmatiche maxime (vezi pct. 4.2 și 5.2 despre doza recomandată și efectul alimentelor asupra absorbției).

Experiența clinică

Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală

Aspergiloza invazivă

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

După cum se prezintă în Tabelul 3, 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 3. Eficacitatea generală a posaconazolului suspensie orală la sfârșitul tratamentului pentru aspergiloză invazivă în comparație cu grupul de control extern

	Posaconazol suspensie orală	Grup de control extern
Răspuns global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Rata de succes pe specii Toate speciile de <i>Aspergillus</i> confirmate micologic 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 %)

¹ Inclusiv alte specii mai puțin frecvente sau specii necunoscute

Specii de Fusarium

11 din 24 de pacienți cu fusarioză diagnosticată sau probabilă au fost tratați cu succes cu posaconazol suspensie orală 800 mg/zi divizat în mai multe prize, pe o perioadă medie de 124 de zile până la 212 de zile. Din optsprezece pacienți care nu au tolerat sau au avut infecții refractare la amfotericina B sau itraconazol, șapte pacienți au fost clasificați ca responsivi.

Cromoblastomicoză/Micetom

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

Coccidioidomicoză

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

Tratamentul candidozelor orofaringiene (COF) sensibile la azoli

A fost efectuat un studiu controlat, randomizat, cu evaluator orb la pacienții cu infecție HIV cu candidoză orofaringiană sensibilă la azoli (de la majoritatea pacienților din studiu se izolase *C. albicans* la momentul inițial). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de rata de succes clinic (definit ca vindecare sau ameliorare) după 14 zile de tratament. Pacienții au fost

tratați cu suspensie orală de posaconazol sau de fluconazol (atât posaconazolul cât și fluconazolul au fost administrate după cum urmează: 100 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmat de 100 mg o dată pe zi timp de 13 zile).

Ratele de răspuns clinic din acest studiu sunt prezentate mai jos, în Tabelul 4.

Posaconazolul nu s-a demonstrat a fi inferior fluconazolului în ceea ce privește rata de succes clinic în Ziua 14, precum și la 4 săptămâni de la finalul tratamentului.

Tabel 4. Ratele de succes clinic în candidoza orofaringiană

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

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

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

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

Studiul 316 este un studiu randomizat, dublu orb cu suspensie orală de posaconazol (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu capsule de fluconazol (400 mg o dată pe zi) la primitorii unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu boală grefă contra gazdă (BGcG). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de incidența IFS 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 IFS dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63%]) pacienților incluși aveau BGcG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5%]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 de zile în cazul posaconazolului și de 77 de zile în cazul fluconazolului.

Studiul 1899 este un studiu randomizat, cu evaluator orb, cu posaconazol suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu fluconazol suspensie (400 mg o dată pe zi) sau cu itraconazol soluție orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienți cu neutropenie, care au primit chimioterapie citotoxică pentru leucemie mielocitară acută sau pentru sindroame mielodisplazice. Criteriul principal de evaluare a eficienței a fost reprezentat de incidența IFS 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 IFS 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 care au primit profilaxie cu posaconazol comparativ cu pacienții din lotul de control.

Tabel 5. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecțiilor fungice sistemice.

Studiu	Posaconazol 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
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Toți randomizați

e: Toți tratați

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

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

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

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

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

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

d. Toți randomizați

e. Toți tratați

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

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

Copii și adolescenți

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

Evaluarea electrocardiografică

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

înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) față de momentul inițial.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Posaconazolul se absoarbe într-un $t_{\max}$ mediu de 3 ore (la pacienții care se alimentează).

Farmacocinetica posaconazolului este liniară după administrarea unei doze unice sau a unor doze multiple de până la 800 mg, în timpul unei mese bogate în lipide. Nu s-a observat creșterea suplimentară a expunerii în cazul administrării de doze zilnice mai mari de 800 mg la pacienți sau voluntari sănătoși. În repaus alimentar, ASC crește mai puțin în raport cu dozele peste 200 mg. La voluntari sănătoși, aflați în repaus alimentar, divizarea dozei zilnice totale (800 mg) în patru prize zilnice a 200 mg comparativ cu două prize zilnice a 400 mg, s-a dovedit a crește expunerea posaconazolului de 2,6 ori.

Efectul alimentelor asupra absorbției orale la voluntarii sănătoși

Absorbția posaconazolului a fost semnificativ crescută în cazul administrării posaconazol 400 mg (o dată pe zi) în timpul și imediat după un prânz bogat în grăsimi (~ 50 grame grăsimi), comparativ cu administrarea înainte de masă, $C_{\max}$ și ASC având o creștere de aproximativ 330%, respectiv 360%. ASC pentru posaconazol este: de 4 ori mai mare în cazul administrării cu o masă bogată în grăsimi (~ 50 grame grăsimi) și de aproximativ 2,6 ori mai mare în cazul administrării cu o masă fără grăsimi sau cu un supliment nutrițional (14 grame grăsimi) comparativ cu starea de repaus alimentar (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Distribuție

Posaconazolul este absorbit lent și eliminat lent, are un volum aparent de distribuție mare (1774 litri) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (> 98%), predominant de albumina serică.

Metabolizare

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

Eliminare

Posaconazolul se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică mediu ($t_{1/2}$) de 35 de ore (între 20 și 66 de ore). După administrarea de posaconazol marcat cu ^{14}C , radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14% din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2% din doza radiomarcată este compusul de bază). Starea la echilibru este atinsă după administrarea timp de 7-10 zile de doze multiple.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (< 18 ani)

După administrarea a 800 mg posaconazol pe zi divizat în mai multe prize pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice, concentrațiile plasmatică medii minime la 12 pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentrațiilor de la 194 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani (817 ng/ml). În mod similar, în studiile privind profilaxia, concentrația medie de posaconazol (C_{med}) la starea de echilibru de la zece adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) a fost în medie comparabilă cu C_{med} de la pacienții adulți (cu vârsta ≥ 18 ani). Într-un studiu care a inclus 136 copii și adolescenți cu neutropenie, cu vârsta cuprinsă între 11 luni și 17 ani, aproximativ 50% dintre aceștia au atins obiectivul prestabilit (în Ziua 7, C_{med} a fost cuprinsă între 500 ng/ml și 2500 ng/ml), după ce au fost tratați cu posaconazol suspensie orală în doze de până la 18 mg/kg/zi, divizate în trei prize zilnice. În general, expunerile au avut tendința să fie mai mari la pacienții cu vârstă mai mare (7 până la < 18 ani) comparativ cu pacienții cu vârstă mai mică (2 până la < 7 ani).

Sex

Farmacocinetica posaconazolului este comparabilă la bărbați și femei.

Vârstnici

La subiecții vârstnici (24 pacienți cu vârsta de 65 de ani) a fost observată o creștere a $C_{\max}$ (26%) și a ASC (29%) față de pacienții mai tineri (24 pacienți cu vârste între 18 și 45 de ani). Cu toate acestea, în studiile de eficacitate clinică, profilul de siguranță al posaconazolului a fost similar în cazul pacienților tineri și al celor vârstnici.

Rasă

La subiecții ce aparțin rasei negre s-a înregistrat o ușoară scădere (16%) a ASC și $C_{\max}$ a posaconazolului suspensie orală față de subiecții ce aparțin rasei caucaziene. Cu toate acestea, profilul de siguranță a posaconazolului a fost similar la subiecții din rasa neagră și caucasiană.

Greutate

Modelul farmacocinetic populațional al posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de greutatea corporală. La pacienții > 120 kg, C_{med} este scăzută cu 25%, iar la pacienții < 50 kg, C_{med} este crescută cu 19%.

Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a suprainfecțiilor fungice la pacienții care cântăresc peste 120 kg.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată ($n=18$, $Cl_{\text{cr}} \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă ($n=6$, $Cl_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ASC a posaconazolului a fost înalt variabilă [$> 96\%$ CV (coeficient de variabilitate)] comparativ cu alte grupuri de pacienți cu insuficiență renală [$< 40\%$ CV]. Cu toate acestea, deoarece posaconazolul nu se elimină în mod semnificativ pe cale renală, nu este de așteptat o modificare a farmacocineticii posaconazolului în caz de insuficiență renală severă și nu se recomandă ajustarea dozei. Posaconazolul nu este eliminat prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

ASC medie a fost de 1,3 până la 1,6 ori mai mare comparativ cu valoarea obținută la pacienți martor potriviți, cu funcție hepatică normală, după administrarea pe cale orală a unei doze unice de 400 mg posaconazol suspensie orală la pacienți cu insuficiență hepatică (șase în fiecare grup) ușoară (Clasa A Child Pugh), moderată (Clasa B Child-Pugh) sau severă (Clasa C Child Pugh). Nu au fost măsurate concentrațiile libere și nu poate fi exclusă existența unei creșteri mai mari a expunerii la posaconazolul liber decât creșterea observată de 60% a ASC total. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) a fost prelungit de la aproximativ 27 de ore la aproximativ 43 de 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.

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 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 durată 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, la maimuțe, la expuneri sistemice de 4,6 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice 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 1,4 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mmHg) la șobolani și maimuțe la expuneri sistemice de 1,4 și respectiv 4,6 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

S-au efectuat studii de toxicitate reproductivă și de dezvoltare peri- și postnatală la șobolani. Pentru expuneri mai mici decât cele obținute la om la doze terapeutice, posaconazolul a produs modificări și malformații scheletale, distocie, creșterea duratei de gestație, reducerea mărimii medii a puilor și a viabilității postnatale. La 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 reproductive au fost considerate a fi în relație cu influența tratamentului asupra steroidogenezei.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Citrat monosodic anhidru
Benzoat de sodiu (E211)
Laurilsulfat de sodiu
Simeticonă emulsie 30% conținând:
Simeticonă
Metilceluloză
Acid sorbic
Apă
Gumă xantan
Glicerol
Glucoză lichidă
Dioxid de titan (E171)
Aromă artificială de cireșe
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul sigilat: 3 ani

După prima deschidere a flaconului: valabilitatea în timpul utilizării 30 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare. A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (sticlă brună tip III) care conține 105 ml suspensie orală, închis cu capac din polietilenă prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii și o linguriță de măsurare adecvată pentru a elibera dozele de 2,5 ml și 5 ml furnizată cu fiecare flacon.

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15431/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025