

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține glucoză aproximativ 1,75 g per 5 ml suspensie.

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

Acest medicament conține alcool benzilic până la 1,25 mg per 5 ml suspensie.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie albă

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Noxafil 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, Noxafil 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.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Non-interschimbabilitatea dintre Noxafil comprimate și Noxafil suspensie orală

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

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

Noxafil este disponibil și sub formă de comprimate gastrorezistente de 100 mg și 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Comprimatele Noxafil reprezintă formularea preferată pentru optimizarea concentrațiilor plasmatice și determină, în general, expuneri plasmatice mai mari la medicament decât Noxafil suspensie orală.

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

**Tabel 1.** Doza recomandată în funcție de indicație

<b>Indicație</b>	<b>Doza și durata tratamentului</b> (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 Noxafil 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 Noxafil 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 Noxafil 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 <sup>3</sup> .

#### 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 Noxafil la copii 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.

### 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, pimozida, halofantrina sau chinidina, deoarece acest lucru poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche 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).

## **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 Noxafil la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli trebuie făcută cu precauție.

### Toxicitate hepatică

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

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

### Monitorizarea funcției hepatice

La începutul tratamentului cu posaconazol și pe parcursul acestuia trebuie evaluate testele funcției hepatice. Pacienții la care apar anomalii ale valorilor testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu Noxafil, trebuie monitorizați repetat pentru a identifica apariția de leziuni hepatice mai grave. Management-ul pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubină). În cazul apariției de semne și simptome clinice care sugerează apariția unei afecțiuni hepatice trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Noxafil.

### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Noxafil 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). Noxafil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

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

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

### Interacțiuni medicamentoase

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

### Midazolam și alte benzodiazepine

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

### Toxicitatea vincristinei

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

### Antibioticele de tipul rifamicinei (rifampicină, rifabutină), 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).

### 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.

### Glucoză

Acest medicament conține glucoză aproximativ 1,75 g per 5 ml suspensie. Pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Sodiu

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

### Benzoat de sodiu

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

### Alcool benzilic

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

### Propilenglicol

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

## **4.5 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 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*

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 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 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 plasmatică poate fi asociată cu reacții adverse inacceptabile, concentrațiile plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică ale acestor medicamente, cu alungirea consecutivă a intervalului QTc și, în cazuri rare, la apariția torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.3).

### *Alcaloizi din ergot*

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

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

Posaconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatică 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 plasmatică crescute au fost asociate cu rhabdmioliză (vezi pct. 4.3).

### *Alcaloizi din vinca*

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică minime ale sirolimus, care în mod obișnuit sunt în limitele terapeutice uzuale, pot ajunge la valori subterapeutice. Ca urmare, concentrațiile plasmatică 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 plasmatică ale ciclosporinei, necesitând reduceri ale dozei. În studii de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate și un caz fatal de leucoencefalopatie, determinate de concentrațiile crescute de ciclosporină. În cazul inițierii tratamentului cu posaconazol la pacienții care primesc deja ciclosporină, doza de ciclosporină trebuie redusă (de exemplu la aproximativ trei sferturi din doza curentă). În continuare, pe parcursul administrării concomitente, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile sanguine de ciclosporină, iar în momentul întreruperii tratamentului cu posaconazol doza de ciclosporină trebuie ajustată după cum este necesar.

### *Tacrolimus*

Posaconazolul a crescut  $C_{max}$  și ASC ale tacrolimus (0,05 mg/kg corp doză unică) cu 121% și, respectiv 358%. În studiile de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de interacțiuni clinic semnificative, care au dus la internare sau/și întreruperea tratamentului cu posaconazol. La inițierea tratamentului cu posaconazol la pacienți care primesc deja tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). Ulterior, concentrațiile plasmatică 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 plasmatică ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) și atazanavir (300 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecți sănătoși,  $C_{max}$  și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 2,6 ori și respectiv 3,7 ori (între 1,2 și 26 ori). După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) cu atazanavir și ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecții sănătoși,  $C_{max}$  și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 1,5 ori și, respectiv 2,5 (între 0,9 și 4,1 ori). Adăugarea de posaconazol la tratamentul cu atazanavir sau la tratamentul cu atazanavir plus ritonavir, a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatică de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția reacțiilor adverse și a toxicității legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanțe substrat ale CYP3A4.

### *Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4*

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, posaconazolul suspensie orală (200 mg o dată pe zi, timp de 10 zile) a crescut expunerea (ASC) la midazolam intravenos (0,05 mg/kg) cu 83%. În alt studiu la



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

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

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

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

*Digoxină*

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

*Sulfonilureice*

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

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 amețeală, somnolență, etc.) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, se impun măsuri de precauție în timpul utilizării.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al posaconazolului suspensie orală a fost evaluat 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.

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.

##### Listă tabelară a reacțiilor adverse

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

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

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	neutropenie trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b> Mai puțin frecvente: Rare:	reacții alergice reacții de hipersensibilitate
<b>Tulburări endocrine</b> Rare: Cu frecvență necunoscută:	insuficiență suprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine pseudoaldosteronism
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> Frecvente: Mai puțin frecvente:	dezechilibre electrolitice, anorexie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipomagneziemie hiperglicemie, hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b> Mai puțin frecvente: Rare:	vise anormale, stare confuzională, tulburări ale somnului tulburări psihice, depresie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	parestezii, amețeală, somnolență, cefalee, disgeuzie convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor, afazie, insomnie accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă
<b>Tulburări oculare</b> Mai puțin frecvente: Rare:	vedere încețoșată, fotofobie, reducerea acuității vizuale diplopie, scotoame

<b>Tulburări acustice și vestibulare</b> Rare:	afectarea auzului
<b>Tulburări cardiace</b> Mai puțin frecvente: Rare:	sindrom QT prelungit <sup>§</sup> , electrocardiogramă anormală <sup>§</sup> , palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
<b>Tulburări vasculare</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, vasculită embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> Mai puțin frecvente: Rare:	tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită
<b>Tulburări gastrointestinale</b> 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 epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal hemoragii gastrointestinale, ileus
<b>Tulburări hepatobiliare</b> 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, coleastăz, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> Mai puțin frecvente:	durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b> Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b> Mai puțin frecvente: Rare:	tulburări menstruale durere la nivelul sânilor

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

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

§ Vezi pct. 4.4

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Tulburări hepatobiliare*

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## 4.9 Supradozaj

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 $\alpha$ -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

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

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 plasmatice 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%)
<b>Rata de succes pe specii</b>		
Toate speciile de <i>Aspergillus</i> confirmate micologic. <sup>1</sup>	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%)

#### 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)

<sup>1</sup> Inclusiv alte specii mai puțin frecvente sau specii necunoscute

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 hematopietice cu boală grea 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 <sup>a</sup>	Valoarea-P
<b>Procentul (%) de pacienți cu IFS dovedite/probabile</b>			
<b>Perioada de tratament<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Perioada de timp stabilită<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>
<b>Procentul (%) de pacienți cu aspergiloză dovedită/probabilă</b>		
<b>Perioada de tratament<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Perioada de timp stabilită<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

- FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- 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
- 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.
- Toți randomizați
- 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

Șaisprezece pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani au fost tratați cu posaconazol suspensie orală 800 mg/zi în cadrul unui studiu pentru infecții fungice sistemice (Studiul 0041). 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 10 dintre acești copii și adolescenți, profilul farmacocinetic pare să fie similar cu cel al pacienților cu vârsta  $\geq 18$  ani. Într-un studiu (Studiul 03579) 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 (vezi pct. 5.2).

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

#### 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 inhibitorii 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  $\geq 18$  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.

### *Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

La subiecții vârstnici (24 pacienți cu vârsta  $\geq 65$  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 cauzaziene. Cu toate acestea, profilul de siguranță a posaconazolului a fost similar la subiecții din rasa neagră și cauzaziană.

### *Greutate*

Modelul farmacocinetic pentru formularea orală de comprimat sugerează că pacienții care cântăresc peste 120 kg pot prezenta o expunere mai mică la posaconazol. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a suprainfecțiilor fungice la pacienții care cântăresc peste 120 kg. Pacienții care au o greutate corporală redusă ( $< 60$  kg) au mai multe șanse de a prezenta concentrații plasmatiche mai mari de posaconazol și trebuie atent monitorizați pentru observarea reacțiilor adverse.

### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 plasmatiche 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  $\geq 3$  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 fost 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**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flaconul sigilat: 3 ani

După prima deschidere a flaconului: 4 săptămâni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (sticlă brună tip IV) care conține 105 ml suspensie orală, închis cu capac din plastic prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii (polipropilenă) și o linguriță dozatoare (polistiren) cu 2 gradații: 2,5 ml și 5 ml.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

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

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat gastrorezistent conține 100 mg de posaconazol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat gastrorezistent (comprimat)

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

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Comprimatele gastrorezistente Noxafil sunt indicate 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.

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.

Comprimatele gastrorezistente Noxafil sunt indicate și 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 greftă 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 Noxafil suspensie orală.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### **Non-interschimbabilitatea dintre Noxafil comprimate și Noxafil suspensie orală**

Comprimatul și suspensia orală nu trebuie utilizate unul în locul celuilalt din cauza diferențelor dintre aceste două formulări privind frecvența de dozare, administrarea cu alimentele și concentrația atinsă

de medicament în plasmă. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare formulare.

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

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

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

**Tabel 1.** Doza recomandată în funcție de indicație

<b>Indicație</b>	<b>Doza și durata tratamentului</b> (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 Noxafil 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 <sup>3</sup> .

#### 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 Noxafil la copii 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 formularea sub formă de comprimat.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală

Comprimatele gastrorezistente Noxafil se pot administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă 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 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).

### **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 Noxafil la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli trebuie făcută cu precauție.

#### Toxicitate hepatică

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

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

#### Monitorizarea funcției hepatice

La începutul tratamentului cu posaconazol și pe parcursul acestuia trebuie evaluate testele funcției hepatice. Pacienții la care apar anomalii ale valorilor testelor funcționale hepatice în timpul tratamentului cu Noxafil, trebuie monitorizați repetat pentru a identifica apariția de leziuni hepatice mai grave. Management-ul pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubină). În cazul apariției de semne și simptome clinice care sugerează apariția unei afecțiuni hepatice trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Noxafil.

#### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Noxafil 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). Noxafil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

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

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

#### Interacțiuni medicamentoase

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

#### Midazolam și alte benzodiazepine

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

#### Toxicitatea vincristinei

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

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

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

#### Expunerea plasmatică

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

#### Sodiu

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectele altor medicamente asupra posaconazolului

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

### *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*

Nu s-au observat efecte relevante din punct de vedere clinic atunci când comprimatele de posaconazol sunt administrate în asociere cu antiacide, antagoniști ai receptorilor  $H_2$  și inhibitori ai pompei de protoni. Nu este necesară ajustarea dozei comprimatelor de posaconazol atunci când acestea sunt administrate în asociere cu antiacide, antagoniști ai receptorilor  $H_2$  și inhibitori ai pompei de protoni.

### Efectele posaconazolului asupra altor medicamente

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

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

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

#### *Alcaloizi din ergot*

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

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

Posaconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei care sunt metabolizați de către CYP3A4. Tratamentul cu acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentrațiile plasmatice crescute au fost asociate cu rbdomioliză (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 fatal de leucoencefalopatie, determinate de concentrațiile crescute de ciclosporină. În cazul inițierii tratamentului cu posaconazol la pacienții care primesc deja ciclosporină, doza de ciclosporină trebuie redusă (de exemplu la aproximativ trei sferturi din doza curentă). În continuare, pe parcursul administrării concomitente, trebuie monitorizate cu atenție

concentrațiile sanguine de ciclosporină, iar în momentul întreruperii tratamentului cu posaconazol doza de ciclosporină trebuie ajustată după cum este necesar.

#### *Tacrolimus*

Posaconazolul a crescut  $C_{max}$  și ASC ale tacrolimus (0,05 mg/kg corp doză unică) cu 121% și, respectiv 358%. În studiile de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de interacțiuni clinic semnificative, care au dus la internare sau/și întreruperea tratamentului cu posaconazol. La inițierea tratamentului cu posaconazol la pacienți care primesc deja tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). Ulterior, concentrațiile plasmatiche 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 plasmatiche 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 plasmatiche de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția reacțiilor adverse și a toxicității legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanțe substrat ale CYP3A4.

#### *Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4*

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, posaconazolul 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 plasmatiche de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, de aceea, digoxinemia trebuie să fie monitorizată la inițierea sau după întreruperea tratamentului cu posaconazol.

#### *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.

### 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 (de 3,4 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg pe baza concentrațiilor plasmatiche stabile la om) sau la șobolanii femele la o doză până la 45 mg/kg (de 2,6 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg pe baza concentrațiilor plasmatiche stabile la om). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilității la om.

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

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

Formulara sub formă de comprimat a fost investigată doar la pacienți cu LMA și SMD și la cei cărora li s-a administrat TCSH, sau la cei cu risc de boală grefă-contra-gază (BGcG). Durata maximă a expunerii la formulara sub formă de comprimat a fost mai mică decât în cazul suspensiei orale. Expunerea plasmatică determinată de formulara sub formă 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 comprimate administrat ca antifungic profilactic. Pacienții erau imunocompromiși și prezentau afecțiuni subiacente incluzând afecțiuni maligne hematologice, neutropenie postchimioterapie, BGcG și post-TCSH. Tratamentul cu posaconazol a fost administrat pe o perioadă medie de 28 de zile. La 20 pacienți s-a administrat o doză zilnică de 200 mg, iar la 210 s-a administrat o doză zilnică de 300 mg (după dozare de două ori pe zi în Ziua 1 în fiecare cohortă).

#### *Siguranța administrării posaconazol comprimate și suspensie orală*

Siguranța administrării de posaconazol 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.

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

#### Listă tabelară reacțiilor adverse

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

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

<b>Tulburări hematologice și limfatiche</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	neutropenie trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b> Mai puțin frecvente: Rare:	reacții alergice reacții de hipersensibilitate
<b>Tulburări endocrine</b> Rare: Cu frecvență necunoscută:	insuficiență suprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine pseudoaldosteronism
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> Frecvente: Mai puțin frecvente:	dezechilibre electrolitice, anorexie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipomagneziemie hiperglicemie, hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b> Mai puțin frecvente : Rare:	Vise anormale, stare confuzională, tulburări ale somnului tulburări psihice, depresie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	parestezii, amețeală, somnolență, cefalee, disgeuzie convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor, afazie, insomnie accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă
<b>Tulburări oculare</b> Mai puțin frecvente: Rare:	vedere încețoșată, fotofobie, reducerea acuității vizuale diplopie, scotoame
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b> Rare:	afectarea auzului
<b>Tulburări cardiace</b> Mai puțin frecvente: Rare:	sindrom QT prelungit <sup>§</sup> , electrocardiogramă anormală <sup>§</sup> , palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic

<b>Tulburări vasculare</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	hipertensiune arterială hipotensiune arterială, vasculită embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> Mai puțin frecvente: Rare:	tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită
<b>Tulburări gastrointestinale</b> 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
<b>Tulburări hepatobiliare</b> 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
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> Mai puțin frecvente:	durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b> Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b> Mai puțin frecvente: Rare:	tulburări menstruale durere la nivelul sânilor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	pirexie (febră), astenie, fatigabilitate edem, durere, frisoane, greață, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei edem lingual, edem facial
<b>Investigații diagnostice</b> Mai puțin frecvente:	modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală

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

§ Vezi pct. 4.4

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări hepatobiliare*

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență cu privire la supradozajul comprimatelor de posaconazol.

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

Posaconazolul nu este eliminat prin hemodializă. Nu există disponibil niciun tratament special în caz de supradozaj cu posaconazol. Se poate lua în considerare tratamentul de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivați de triazol, codul ATC: J02AC04.

#### Mecanism de acțiune

Posaconazolul inhibă enzima lanosterol 14 $\alpha$ -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

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

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.

#### Experiență clinică

##### Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu posaconazol comprimat

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

Printre pacienți s-au numărat: 1) pacienți cu LMA sau SMD care au primit recent chimioterapie și au dezvoltat sau despre care s-a anticipat că vor dezvolta neutropenie semnificativă sau 2) pacienți care au efectuat un TCSH și cărora li s-a administrat tratament imunosupresor pentru prevenirea sau tratarea BGcG. S-au evaluat două grupuri cărora li s-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 ale parametrilor farmacocinetici (FC) în Ziua 1 și la starea de echilibru în Ziua 8 pentru toți pacienții din Partea 1 și pentru un subgrup de pacienți din Partea 2. De asemenea, s-au prelevat probe sporadice ale parametrilor FC timp de câteva zile în timpul stării de echilibru înainte de administrarea următoarei doze ( $C_{min}$ ) pentru un număr mai mare de pacienți. Pe baza concentrațiilor medii  $C_{min}$  s-a putut calcula o concentrație medie previzionată ( $C_{av}$ ) pentru 186 de subiecți cărora li s-a administrat o doză de 300 mg. Analiza FC realizată pe pacienții  $C_{av}$  a arătat că 81% dintre subiecții tratați cu doză de 300 mg o dată pe zi au obținut  $C_{av}$  previzionată la starea de echilibru între 500 și 2500 ng/ml. Un pacient (<1 %) a prezentat  $C_{av}$  previzionată sub 500 ng/ml și 19% dintre pacienți au prezentat  $C_{av}$  previzionată peste 2500 ng/ml. Subiecții au atins  $C_{av}$  medie previzionată de 1970 ng/ml la starea de echilibru.

În Tabelul 3 este prezentată o comparație a expunerii ( $C_{av}$ ) după administrarea la pacienți a posaconazol sub formă de comprimate și a suspensiei orale de posaconazol în doze terapeutice, descrisă ca analiză utilizând cuartile. Expunerile după administrarea comprimatului sunt, în general, mai mari decât, dar suprapuse cu expunerile după administrarea suspensiei orale de posaconazol.



**Tabel 3.** Analizele Cav utilizând cuartile ale pacienților din cadrul studiilor pivot cu posaconazol comprimat și suspensie orală

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

### Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală

#### *Aspergiloza invazivă*

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

După cum se prezintă în Tabelul 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 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%)
<b>Rata de succes pe specii</b>		
Toate speciile de <i>Aspergillus</i> confirmate micologic. <sup>2</sup>	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%)

#### Specii de *Fusarium*

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

#### *Cromoblastomicoză/Micetom*

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

#### *Coccidioidomicoză*

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

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

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

Studiul 316 este un studiu randomizat, dublu orb cu suspensie orală de posaconazol (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu capsule de fluconazol (400 mg o dată pe zi) la primitorii unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu boală greață contra gazdă (BGcG). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile la 16 săptămâni după randomizare, stabilită de un grup orb independent de experți externi. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63%]) pacienților incluși aveau BGcG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5%]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 de zile în cazul posaconazolului și de 77 de zile în cazul fluconazolului.

Studiul 1899 este un studiu randomizat, cu evaluator orb, cu posaconazol suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu fluconazol suspensie (400 mg o dată pe zi) sau cu itraconazol soluție orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienți cu neutropenie, care au primit chimioterapie citotoxică pentru leucemie mielocitară acută sau pentru sindroame mielodisplazice. Criteriul principal de evaluare a eficienței a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile, determinată de un grup orb independent de experți externi, în timpul perioadei de tratament. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost incidența IFI dovedite/probabile la 100 zile după randomizare. Un diagnostic recent de leucemie mielocitară acută a fost cea mai frecventă afecțiune subiacentă (435/602, [72%]). Durata medie de tratament a fost de 29 de zile în cazul posaconazolului și de 25 de zile în cazul fluconazolului/itraconazolului.

<sup>2</sup> Inclusiv alte specii mai puțin frecvente sau specii necunoscute

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 <sup>a</sup>	Valoarea-P
<b>Procentul (%) de pacienți cu IFI dovedite/probabile</b>			
<b>Perioada de tratament<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Perioada de timp stabilită<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>
<b>Procentul (%) de pacienți cu aspergiloză dovedită/probabilă</b>		
<b>Perioada de tratament<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Perioada de timp stabilită<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

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

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

d: Toți randomizați

e: Toți tratați

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

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

### Copii și adolescenți

Nu există experiență privind administrarea comprimatelor de posaconazol la copii și adolescenți.

Șaisprezece pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani au fost tratați cu posaconazol 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 de 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 copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### Evaluarea electrocardiografică

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Relații farmacocinetică/farmacodinamie

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

### Absorbție

Comprimatele de posaconazol sunt absorbite într-un  $T_{max}$  mediu de 4 până la 5 ore și prezintă o farmacocinetică proporțională cu dozele, după doze unice și doze multiple de până la 300 mg.

După administrarea unei doze unice de 300 mg de posaconazol comprimate după o masă bogată în lipide la voluntari sănătoși,  $ASC_{0-72 \text{ ore}}$  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 comprimatelor de posaconazol poate crește în timp, la unii pacienți. Motivul acestei dependențe de timp nu este complet elucidat.

### Distribuție

După administrarea comprimatului, posaconazolul are un volum mediu aparent de distribuție de 394 l (42%), variind între 294-583 l în cadrul studiilor efectuate la voluntari sănătoși.

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

Posaconazolul, după administrarea comprimatelor, se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ) de 29 de ore (între 26 și 31 de ore) și un clearance aparent mediu între 7,5 și 11 l/oră. După administrarea de posaconazol marcat cu  $^{14}\text{C}$ , radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14 % din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2 % din doza radiomarcată este compusul de bază). Concentrațiile plasmatice la starea la echilibru sunt atinse până în Ziua 6 la o doză de 300 mg (o dată pe zi după doza de încărcare de două ori pe zi în Ziua 1).

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți (< 18 ani)*

Nu există experiență privind administrarea comprimatelor de posaconazol la copii și adolescenți. Farmacocinetica suspensiei orale de posaconazol a fost evaluată la copii și adolescenți. După administrarea a 800 mg posaconazol suspensie orală pe zi divizat în mai multe prize pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice, concentrațiile plasmatice medii minime la 12 pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani (776 ng/ml) au fost similare concentrațiilor de la 194 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 de ani (817 ng/ml). Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru copii cu vârsta sub 8 ani. În mod similar, în studiile privind profilaxia, concentrația medie de posaconazol ( $C_{\text{med}}$ ) la echilibru de la zece adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) a fost în medie comparabilă cu  $C_{\text{med}}$  de la pacienții adulți (cu vârsta  $\geq 18$  ani).

#### *Sex*

Farmacocinetica comprimatelor de posaconazol este comparabilă la bărbați și femei.

#### *Pacienți vârstnici*

Farmacocinetica comprimatelor de posaconazol 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 comprimatelor de posaconazol în rândul diferitelor rase sunt insuficiente.

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

#### *Greutate*

Modelul farmacocinetic pentru formularea orală de comprimat sugerează că pacienții care cântăresc peste 120 kg pot prezenta o expunere mai mică la posaconazol. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a suprainfecțiilor fungice la pacienții care cântăresc peste 120 kg. Pacienții, în special cei care primesc posaconazol după TCSH, care au 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 suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată ( $n=18$ ,  $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă ( $n=6$ ,  $\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 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.

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Similar altor medicamente antifungice din clasa azoli, în studii de toxicitate cu doze repetate de posaconazol s-au observat efecte legate de inhibarea sintezei de hormoni steroizi. În studii de toxicitate la 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  $\geq 3$  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, cu concentrații plasmatică maxime de 8,5 ori mai mari decât concentrațiile obținute la doze terapeutice la om nu s-au evidențiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT și QTc. Ecocardiografia nu a evidențiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la 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 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**

#### Nucleul comprimatului

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

#### Învelișul comprimatului

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

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

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 octombrie 2010

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 300 mg de posaconazol.

Fiecare ml conține 18 mg de posaconazol.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 462 mg (20 mmoli).

Fiecare flacon conține ciclodextrină (sub formă de betadex sulfobutil eter de sodiu (SBECD)) 6680 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Lichid limpede, incolor până la galben.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil 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.

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.

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil este indicat și 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 greșă 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 Noxafil suspensie orală.

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

### Doze

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

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

**Tabel 1.** Doza recomandată în funcție de indicație

<b>Indicație</b>	<b>Doza și durata tratamentului</b> (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 Noxafil de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg o dată pe zi. 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 Noxafil de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg o dată pe zi. Durata tratamentului este stabilită în funcție de recuperarea din starea de neutropenie sau imunosupresie. La pacienții cu LMA sau cu SMD, profilaxia cu Noxafil 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 <sup>3</sup> .

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

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

#### *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 plasmatică 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 Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 18 ani din cauza problemelor legate de siguranța pre-clinică (vezi pct. 5.3).

#### Mod de administrare

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil necesită diluție (vezi pct. 6.6) înainte de administrare. Noxafil trebuie administrat printr-o linie venoasă centrală, incluzând un cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) prin perfuzie intravenoasă (i.v.) lentă în aproximativ 90 de minute (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat în bolus.

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

### **4.3 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 alungirea consecutivă a intervalului QTc și apariția, în cazuri rare, a torsadei vârfulor (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 Noxafil la pacienții cu hipersensibilitate la alți azoli trebuie făcută cu precauție.

#### Toxicitate hepatică

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

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

#### Monitorizarea pacienților cu insuficiență renală severă

Având în vedere variabilitatea expunerii, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați pentru suprainfecții fungice (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Monitorizarea 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 Noxafil, trebuie monitorizați repetat pentru a identifica apariția de leziuni hepatice mai grave. Management-ul pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubină). În cazul apariției de semne și simptome clinice care sugerează apariția unei afecțiuni hepatice trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Noxafil.

#### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Noxafil 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). Noxafil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

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

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

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

#### Interacțiuni medicamentoase

Posaconazolul este un inhibitor al CYP3A4 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 rifamicinei (rifampicină, rifabutină), 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).

### Expunerea plasmatică

Concentrațiile plasmatice după administrarea intravenoasă de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt în general mai mari decât cele obținute cu posaconazol suspensie orală. După administrarea posaconazol, concentrațiile plasmatice de posaconazol pot crește în timp, la unii pacienți (vezi pct. 5.2). Datele de siguranță obținute la valori de expunere mai mari pentru posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt limitate în prezent.

### Evenimente tromboembolice

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

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 462 mg (20 mmoli) per flacon, echivalent cu 23% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS.

Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 46% din consumul maxim zilnic admis de sodiu recomandat de OMS.

Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este considerat cu conținut crescut de sodiu. Acest aspect trebuie luat în considerare în special la persoanele care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

### Ciclodextrină

Acest medicament conține ciclodextrină 6680 mg per flacon.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

### Efectele altor medicamente asupra posaconazolului

Posaconazolul este metabolizat prin 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 inductori similari (de exemplu rifampicina) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul. Vezi mai jos și informațiile privind efectul posaconazolului asupra concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei.

### *Efavirenz*

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

### *Fosamprenavir*

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

### *Fenitoină*

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

### 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.

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

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

### *Alcaloizi din ergot*

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

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

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

După administrare orală, posaconazol 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 plasmaticice 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 plasmaticice de rifabutină (de exemplu uveită).

#### *Sirolimus*

Administrarea orală de doze repetate de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, timp de 16 zile) a crescut  $C_{max}$  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 plasmaticice 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 plasmaticice minime ale sirolimus, care în mod obișnuit sunt în limitele terapeutice uzuale, pot ajunge la valori subterapeutice. Ca urmare concentrațiile plasmaticice 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 plasmaticice ale ciclosporinei, necesitând reduceri ale dozei. În studii de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate și un caz fatal de leucoencefalopatie, determinate de concentrațiile crescute de ciclosporină. În cazul inițierii tratamentului cu posaconazol la pacienții care primesc deja ciclosporină, doza de ciclosporină trebuie redusă (de exemplu la aproximativ trei sferturi din doza curentă). În continuare, pe parcursul administrării concomitente, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile sanguine de ciclosporină, iar în momentul întreruperii tratamentului cu posaconazol doza de ciclosporină trebuie ajustată după cum este necesar.

#### *Tacrolimus*

Posaconazolul a crescut  $C_{max}$  și ASC ale tacrolimus (0,05 mg/kg corp doză unică) cu 121% și, respectiv 358%. În studiile de eficacitate clinică au fost raportate cazuri de interacțiuni clinic semnificative, care au dus la internare sau/și întreruperea tratamentului cu posaconazol. La inițierea tratamentului cu posaconazol la pacienți care primesc deja tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). Ulterior, concentrațiile plasmaticice 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 plasmaticice ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) și atazanavir (300 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecți sănătoși,  $C_{max}$  și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 2,6 ori și respectiv 3,7 ori (între 1,2 și 26 ori). După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) cu atazanavir și ritonavir (300 mg/100 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecții sănătoși,  $C_{max}$  și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 1,5 ori și, respectiv 2,5 (între 0,9 și 4,1 ori). Adăugarea de posaconazol la tratamentul cu atazanavir sau la tratamentul cu atazanavir plus ritonavir, a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmaticice de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea

frecvență pentru apariția reacțiilor adverse și a toxicității legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanțe substrat ale CYP3A4.

#### *Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Digoxină*

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

#### *Sulfonilureice*

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

#### 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 2,8 ori mai mare decât cea obținută cu doza de 300 mg administrată intravenos la om)



sau la șobolanii femele la o doză până la 45 mg/kg (expunere de 3,4 ori mai mare decât cea obținută cu doza de 300 mg administrată intravenos la om). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la evaluarea impactului posaconazolului asupra fertilității la om.

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

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

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost investigat doar la pacienți cu LMA și SMD și la cei cărora li s-a administrat TCSH, cu risc de BGcG. Durata maximă a expunerii la concentratul pentru soluție perfuzabilă a fost mai mică decât în cazul suspensiei orale. Expunerea plasmatică determinată de soluția perfuzabilă a fost mai mare decât cea observată în cazul suspensiei orale. Nu poate fi exclusă o incidență mai mare a reacțiilor adverse.

#### Rezumatul profilului de siguranță

##### *Posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă*

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

Siguranța administrării de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 268 pacienți în studii clinice. Pacienții au fost înscriși într-un studiu farmacocinetic și de siguranță non-comparativ, efectuat cu posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă administrat ca antifungic profilactic (Studiul 5520). La 11 pacienți s-a administrat o doză unică de 200 mg posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă, la 21 pacienți s-a administrat doză zilnică de 200 mg pentru perioada mediană de 14 zile, iar la 237 pacienți s-a administrat o doză zilnică de 300 mg pentru o medie de 9 zile. Nu sunt disponibile date pentru administrarea > 28 zile. Datele de siguranță la vârstnici sunt limitate.

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

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

#### Listă tabelară a reacțiilor adverse

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

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

<b>Tulburări hematologice și limfatice</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	neutropenie trombocitopenie, leucopenie, anemie, eozinofilie, limfadenopatie, infarct splenic sindrom hemolitic uremic, purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, coagulopatie, hemoragie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b> Mai puțin frecvente: Rare:	reații alergice reații de hipersensibilitate
<b>Tulburări endocrine</b> Rare: Cu frecvență necunoscută:	insuficiență suprarenală, scăderea gonadotropinelor sanguine pseudoaldosteronism
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> Frecvente: Mai puțin frecvente:	dezechilibre electrolitice, anorexie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipomagneziemie Hiperglicemie, hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b> Mai puțin frecvente: Rare:	Vise anormale, stare confuzională, tulburări ale somnului tulburări psihice, depresie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	parestezii, amețeală, somnolență, cefalee, disgeuzie convulsii, neuropatie, hipoestezia, tremor, afazie, insomnie accident vascular cerebral, encefalopatie, neuropatie periferică, sincopă
<b>Tulburări oculare</b> Mai puțin frecvente: Rare:	vedere încețoșată, fotofobie, reducerea acuității vizuale diplopie, scotoame
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b> Rare:	afectarea auzului
<b>Tulburări cardiace</b> Mai puțin frecvente: Rare:	sindrom QT prelungit <sup>§</sup> , electrocardiogramă anormală <sup>§</sup> , palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare, tahicardie torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
<b>Tulburări vasculare</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	hipertensiune arterială hipotensiune arterială, tromboflebită, vasculită embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> Mai puțin frecvente: Rare:	tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită

<b>Tulburări gastrointestinale</b> 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 epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal hemoragii gastrointestinale, ileus
<b>Tulburări hepatobiliare</b> 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, toxicitatea hepatică, anomalii ale funcției hepatice insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> Mai puțin frecvente:	durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b> Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b> Mai puțin frecvente: Rare:	tulburări menstruale durere la nivelul sânilor
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	pirexie (febră), astenie, fatigabilitate edem, durere, frisoane, greață, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, durere la locul de perfuzare, flebită la locul de perfuzare, tromboză la locul de perfuzare, inflamarea mucoasei edem lingual, edem facial
<b>Investigații diagnostice</b> Mai puțin frecvente:	modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală

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

§ Vezi pct. 4.4

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări hepatobiliare*

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## 4.9 Supradozaj

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

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: J02A C04.

#### Mecanism de acțiune

Posaconazolul inhibă enzima lanosterol 14 $\alpha$ -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

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*:  $S \leq 0,06$  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

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.

#### Experiență clinică

##### Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă

Studiul 5520 a fost un studiu multicentric non-comparativ realizat pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice, siguranței și tolerabilității posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă.

În studiul 5520 au fost înrolați un total de 279 pacienți, din care la 268 s-a administrat cel puțin o doză de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă. Cohorta 0 a fost concepută pentru a evalua tolerabilitatea la o doză unică de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă atunci când este administrată printr-o linie venoasă centrală.

Populația de pacienți din Cohortele 1 și 2 a inclus subiecți cu LMA sau SMD cărora li s-a administrat recent chimioterapie și care au dezvoltat sau s-a anticipat că vor dezvolta neutropenie semnificativă. Două grupuri de dozare diferite au fost evaluate în Cohortele 1 și 2: 200 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de 200 mg o dată pe zi ulterior (Cohorta 1) și 300 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de 300 mg o dată pe zi ulterior (Cohorta 2).

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

Populația totală de pacienți a avut o medie de vârstă de 51 ani (interval = 18-82 ani), 95% aparțineau rasei albe, etnia majoritară nu a fost iberică sau latină (92%) și 55% au fost bărbați. În acest studiu au fost tratați 155 de pacienți (65%) cu LMA sau SMD și 82 pacienți (35%) cu TCSH, ca afecțiuni principale la înrolarea în studiu.

S-au prelevat probe succesive ale parametrilor farmacocinetici în Ziua 1 și la starea de echilibru în Ziua 14 pentru toți pacienții din Cohorta 1 și 2 și în Ziua 10 pentru un subgrup din pacienții incluși în Cohorta 3. Această analiză farmacocinetică succesivă a demonstrat că 94% din pacienții tratați cu doză de 300 mg o dată pe zi au obținut Cav la starea de echilibru între 500-2500 ng/ml [Cav a fost concentrația medie de posaconazol la starea de echilibru, calculată ca  $ASC/interval$  dozaj (24 ore)]. Această expunere a fost selectată pe baza considerentelor de farmacocinetică/farmacodinamie pentru posaconazol suspensie orală. La pacienții la care s-a administrat 300 mg o dată pe zi au obținut Cav mediu la starea de echilibru de 1500 ng/ml.

## Rezumatul studiilor efectuate cu posaconazol suspensie orală

### *Aspergiloza invazivă*

Într-un studiu non-comparativ al terapiei de salvare a fost evaluată administrarea unei doze de posaconazol suspensie orală de 800 mg/zi divizată în mai multe prize pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienți cu boală refractară la amfotericina B (incluzând formele farmaceutice liposomale) sau la itraconazol sau la 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%)
<b>Rata de succes pe specii</b>		
Toate speciile de <i>Aspergillus</i> confirmate micologic. <sup>3</sup>	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%)

### *Specii de Fusarium*

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

### *Cromoblastomicoză/Micetom*

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

### *Coccidioidomicoză*

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

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

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

<sup>3</sup> Inclusiv alte specii mai puțin frecvente sau specii necunoscute

Studiul 316 este un studiu randomizat, dublu orb cu suspensie orală de posaconazol (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu capsule de fluconazol (400 mg o dată pe zi) la primitorii unui transplant alogenic de celule stem hematopoietice cu boală grea contra gazdă (BGcG). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile la 16 săptămâni după randomizare, stabilită de un grup orb independent de experți externi. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63%]) pacienților incluși aveau BGcG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5%]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 de zile în cazul posaconazolului și de 77 de zile în cazul fluconazolului.

Studiul 1899 este un studiu randomizat, cu evaluator orb, cu posaconazol suspensie orală (200 mg de trei ori pe zi) comparativ cu fluconazol suspensie (400 mg o dată pe zi) sau cu itraconazol soluție orală (200 mg de două ori pe zi) la pacienți cu neutropenie, care au primit chimioterapie citotoxică pentru leucemie mielocitară acută sau pentru sindroame mielodisplazice. Criteriul principal de evaluare a eficienței a fost reprezentat de incidența IFI dovedite/probabile, determinată de un grup orb independent de experți externi, în timpul perioadei de tratament. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost incidența IFI dovedite/probabile la 100 zile după randomizare. Un diagnostic recent de leucemie mielocitară acută a fost cea mai frecventă afecțiune subiacentă (435/602, [72%]). Durata medie de tratament a fost de 29 de zile în cazul posaconazolului și de 25 de zile în cazul fluconazolului/itraconazolului.

În ambele studii de profilaxie, aspergiloza a fost cea mai frecventă suprainfecție. Vezi Tabelele 4 și 5 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 4.** Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecțiilor fungice sistemice

Studiu	Posaconazol suspensie orală	Control <sup>a</sup>	Valoarea-P
<b>Procentul (%) de pacienți cu IFI dovedite/probabile</b>			
<b>Perioada de tratament<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Perioada de timp stabilită<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	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 5. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a Infecțiilor fungice sistemice**

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

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

- FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- 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.
- 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.
- Toți randomizați
- Toți tratați

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

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

#### Copii și adolescenți

Nu există experiență privind administrarea concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol la copii și adolescenți.

Șaisprezece pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și 17 ani au fost tratați cu posaconazol 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 de 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 copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### Evaluarea electrocardiografică

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



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Relații farmacocinetică/farmacodinamie

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

### Distribuție

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

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

### Metabolizare

Posaconazolul nu are metaboliți circulanți importanți. 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 de posaconazol suspensie orală.

### Eliminare

Posaconazolul, după administrarea a 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, se elimină lent, având o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ) de 27 ore și un clearance mediu de 7,3 l/oră. După administrarea de posaconazol sub formă de suspensie orală marcat cu  $^{14}\text{C}$ , radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza radiomarcată), iar componenta majoritară a fost compusul de bază (66% din doza radiomarcată). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14 % din doza radiomarcată fiind excretată în urină (< 0,2 % din doza radiomarcată este compusul de bază). Concentrațiile plasmatice la starea la echilibru sunt atinse până în Ziua 6 la o doză de 300 mg (o dată pe zi după doza de încărcare de două ori pe zi în Ziua 1).

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

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți (< 18 ani)*

Nu există experiență privind administrarea concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.3).

#### *Sex*

Farmacocinetica posaconazolului concentrat pentru soluție perfuzabilă este comparabilă la bărbați și femei.

#### *Pacienți vârstnici*

Farmacocinetica posaconazolului concentrat pentru soluție perfuzabilă este comparabilă la pacienții 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 concentrat pentru soluție perfuzabilă în rândul diferitelor rase sunt insuficiente.

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

#### *Greutate*

Modelul farmacocinetic pentru formularea orală de comprimat sugerează că pacienții care cântăresc peste 120 kg pot prezenta o expunere mai mică la posaconazol. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a suprainfecțiilor fungice la pacienții care cântăresc peste 120 kg. Pacienții care au o greutate corporală redusă (< 60 kg) au mai multe șanse de a prezenta concentrații plasmatiche mai mari de posaconazol și trebuie atent monitorizați pentru observarea reacțiilor adverse.

#### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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. Având în vedere variabilitatea expunerii, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru suprainfecții fungice (vezi pct. 4.2).

Recomandări similare se aplică și în cazul concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific utilizând concentratul pentru soluție perfuzabilă de posaconazol.

#### *Insuficiență hepatică*

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

Recomandări similare se aplică și în cazul concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol; cu toate acestea, nu s-a efectuat niciun studiu specific utilizând concentratul pentru soluție perfuzabilă de posaconazol.

### **5.3 Date preclinice de 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  $\geq 3$  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 fost 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, cu concentrații plasmatice maxime de 8,9 ori mai mari decât concentrațiile obținute la doze terapeutice la om nu s-au evidențiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT și QTc la administrarea a 300 mg în perfuzie intravenoasă. Ecocardiografia nu a evidențiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la șobolani, la expuneri sistemice de 2,2 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mm-Hg) la șobolani și maimuțe la expuneri sistemice de 2,2 și respectiv 8,9 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

Pe parcursul unui studiu cu doze repetate, cu durată de o lună, efectuat la maimuțe, a fost observată o incidență a trombozei/emboliei pulmonare fără legătură cu doza. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestui rezultat.

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.

Într-un studiu non-clinic folosind administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioada ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat aceste modificări și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări; prin urmare, nu este recomandată utilizarea de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă la pacienții cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

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

### 6.2 Incompatibilități

Noxafil nu trebuie diluat cu:

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

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

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

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider la 2°-8°C.

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

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutalic și sigiliu de aluminiu, conținând 16,7 ml soluție.

Mărime de ambalaj: 1 flacon.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de administrare pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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

Sulfat de amikacină
Caspofungină
Ciprofloxacina
Daptomicină
Clorhidrat de dobutamină
Famotidină
Filgrastim
Sulfat de gentamicină
Clorhidrat de hidromorfonă
Levofloxacina

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

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

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

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

Noxafil nu trebuie diluat cu:

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

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos:  
glucoză 5% în apă  
clorură de sodiu 0,9%  
clorură de sodiu 0,45%  
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%  
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%  
glucoză 5% și KCl 20 mEq

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/320/004

1 flacon

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

## **ANEXA II**

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

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Cenexi HSC, 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Franța

SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

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

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală  
posaconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și glucoză lichidă, benzoat de sodiu (E211), alcool benzilic, propilenglicol (E1520).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Un flacon a 105 ml suspensie orală.  
Linguriță dozatoare

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

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

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Noxafil

**17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noxafil 40 mg/ml suspensie orală  
posaconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare ml de suspensie orală conține posaconazol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și glucoză lichidă, benzoat de sodiu (E211), alcool benzilic, propilenglicol (E1520).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

105 ml  
Suspensie orală

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

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

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente  
posaconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare comprimat gastrorezistent conține 100 mg de posaconazol.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

24 comprimate gastrorezistente  
96 comprimate gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

noxafil comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente  
posaconazol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MSD

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



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

Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
posaconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/004      1 flacon

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noxafil 300 mg concentrat steril  
posaconazol  
Administrare intravenoasă după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Noxafil 40 mg/ml suspensie orală posaconazol

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Noxafil și pentru ce se utilizează

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

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

Noxafil poate fi utilizat la adulți pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice atunci când alte medicamente antifungice nu dau rezultate sau când a trebuit să întrerupeți tratamentul cu acestea:

- infecții determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamente antifungice ca amfotericină B sau itraconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit să fie oprită;
- infecții determinate de fungi din familia *Fusarium* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu amfotericină B sau când tratamentul cu amfotericină B a trebuit să fie oprit;
- infecții determinate de fungi care produc boli cum sunt cromoblastomicoza și micetomul care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu itraconazol sau când tratamentul cu itraconazol a trebuit oprit;
- infecții determinate de o ciupercă numită *Coccidioides* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu unul sau mai multe dintre următoarele medicamente: amfotericină B, itraconazol sau fluconazol sau când administrarea acestor medicamente a trebuit oprită;
- infecțiile din regiunea cavității bucale și gâtului (cunoscute sub denumirea de „candidoze”) provocate de ciuperci numite *Candida*, care nu au fost tratate anterior.

Acest medicament poate fi utilizat și pentru prevenirea infecțiilor fungice la adulții cu risc ridicat de a dezvolta infecții fungice, cum sunt:

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Noxafil

### Nu luați Noxafil

- dacă sunteți alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă luați terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină, chinidină, orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot” cum sunt ergotamină sau dihidroergotamină sau o „statină” cum este simvastatina, atorvastatina sau lovastatina.

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

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

### Atenționări și precauții

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

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

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

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

### Copii

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

### Noxafil împreună cu alte medicamente

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

### Nu luați Noxafil dacă luați oricare dintre următoarele:

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

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

- orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot”, cum sunt ergotamina sau dihidroergotamina, administrate pentru tratarea migrenelor. Noxafil poate crește cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini și picioare și la afectarea acestora.
- o „statină”, cum este simvastatină, atorvastatină sau lovastatină, administrată pentru tratarea nivelului ridicat al colesterolului.

Nu luați Noxafil dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament.

#### Alte medicamente

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

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

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

- rifabutină și rifampicină (utilizate în tratamentul anumitor infecții). Dacă luați deja rifabutină, trebuie să faceți analize de sânge și să monitorizați posibilele reacții adverse ale rifabutinei.
- unele medicamente utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor, incluzând fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona.
- efavirenz și fosamprenavir, utilizate pentru tratarea infecției HIV.
- medicamentele utilizate pentru scăderea acidității gastrice cum sunt cimetidina și ranitidina sau omeprazolul și medicamente similare denumite inhibitori ai pompei de protoni.

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

- vincristină, vinblastină și alți „alcaloizi din vinca” (utilizate în tratamentul cancerului)
- ciclosporină (utilizată în timpul sau după chirurgia de transplant)
- tacrolimus și sirolimus (utilizate în timpul sau după chirurgia de transplant)
- rifabutină (utilizată în tratamentul anumitor infecții)
- medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV numite inhibitori de protează (incluzând lopinavir și atazanavir, care sunt administrate cu ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam sau alte „benzodiazepine” (utilizate ca sedative sau relaxante musculare)
- diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină sau alte „blocante ale canalelor de calciu” (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale crescute)
- digoxină (utilizată în tratamentul insuficienței cardiace)
- glipizidă sau alte „sulfonilureice” (utilizate în tratamentul concentrațiilor mari ale zahărului din sânge).

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Noxafil.

#### **Noxafil împreună cu alimente și băuturi**

Pentru a îmbunătăți absorbția posaconazolului, oricând este posibil, acesta trebuie luat în timpul mesei sau imediat după ingestia de alimente sau o băutură nutrițională (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Noxafil”). Nu există informații privind influența alcoolului etilic asupra posaconazolului.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu luați Noxafil dacă sunteți gravidă decât dacă acest lucru v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

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

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Noxafil conține glucoză**

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

### **Noxafil conține sodiu**

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

### **Noxafil conține benzoat de sodiu**

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

### **Noxafil conține alcool benzilic**

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

### **Noxafil conține propilenglicol**

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

## **3. Cum să luați Noxafil**

Nu utilizați Noxafil comprimate și Noxafil suspensie orală unul în locul celuilalt fără să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, deoarece acest lucru poate determina o lipsă de eficacitate sau un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza răspunsul la tratament și starea dumneavoastră pentru a stabili cât timp este necesară administrarea Noxafil și dacă este necesară ajustarea dozei dumneavoastră zilnice.

Tabelul de mai jos vă arată doza recomandată și perioada de tratament care depind de tipul de infecție pe care o aveți și care pot fi adaptate specific pentru dumneavoastră de către medicul dumneavoastră. Nu vă modificați singur dozele și nu vă schimbați schema de tratament înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

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



<b>Indicație</b>	<b>Doză recomandată și perioada de tratament</b>
Tratamentul infecțiilor fungice refractare ( <i>Aspergiloză invazivă, Fusarioză, Cromoblastomomicoză/Micetom, Coccidioidomicoză</i> )	Doza recomandată este de 200 mg (o linguriță de 5 ml) luată de patru ori pe zi. Alternativ, în cazul în care medicul vă recomandă aceasta, puteți lua 400 mg (două lingurițe de 5 ml) de două ori pe zi cu condiția să puteți lua ambele doze în timpul mesei sau imediat după alimente sau o băutură nutrițională.
Primul tratament al candidozelor	În prima zi de tratament luați 200 mg (o linguriță de 5 ml) o dată. După prima zi, luați 100 mg (2,5 ml) o dată pe zi.
Prevenirea infecțiilor fungice grave	Luați 200 mg (o linguriță de 5 ml) de trei ori pe zi.

#### **Dacă luați mai mult Noxafil decât trebuie**

Dacă vă temeți că ați utilizat o doză prea mare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui profesionist din domeniul sanitar.

#### **Dacă uitați să luați Noxafil**

Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce v-ați amintit și apoi continuați tratamentul în mod obișnuit. Totuși, dacă v-ați amintit aproape de momentul administrării dozei următoare, luați doza la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate.

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

#### **4. Reacții adverse posibile**

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

##### **Reacții adverse grave**

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

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

##### **Alte reacții adverse**

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

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- modificarea valorilor sărurilor din sânge evidențiate la analizele de sânge - semnele includ stare de confuzie sau slăbiciune
- senzații anormale la nivelul pielii, cum sunt amorțeală, furnicături, mâncărimi, înțepături sau arsuri
- dureri de cap
- valori scăzute ale potasiului – evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale magneziului – evidențiate la analizele de sânge
- tensiune arterială crescută

- pierderea poftei de mâncare, dureri de stomac sau tulburări gastrice, gaze în exces, uscăciunea gurii, modificări ale gustului
- arsuri la stomac (o senzație de arsură în piept care urcă la nivelul gâtului)
- valori scăzute ale „neutrofilelor”, un tip de globule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecții și se evidențiază la analizele de sânge
- febră
- senzație de slăbiciune, amețală, oboseală sau somnolență
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- constipație
- disconfort la nivelul rectului

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

- anemie - semnele includ dureri de cap, senzație de oboseală sau amețală, dificultăți în respirație sau paloare și valori scăzute ale hemoglobinei evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale plachetelor sanguine (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de globule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispune la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de globule albe din sânge (eozinofilie) – aceasta se poate produce dacă aveți o inflamație
- inflamația vaselor de sânge
- probleme ale ritmului inimii
- crize (convulsii)
- leziuni nervoase (neuropatie)
- ritm anormal al bătailor inimii – evidențiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitații, bătaii ale inimii încetinite sau accelerate, tensiune arterială crescută sau scăzută
- tensiune arterială scăzută
- inflamația pancreasului (pancreatită) – acest lucru poate duce la dureri de stomac severe
- aprovizionarea cu oxigen a splinei este întreruptă (infarct splenic) - acest lucru poate duce la dureri de stomac severe
- afecțiuni severe ale rinichilor – semnele includ nevoia de a urina în cantitate mai mare sau mai mică, urină de culoare neobișnuită
- valori ridicate ale creatininei – evidențiate la analizele de sânge
- tuse, sughit
- sângerare nazală
- durere ascuțită severă în piept la inspirație (durere pleuritică)
- umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- senzație redusă de sensibilitate, în special la nivelul pielii
- tremor
- valori crescute sau scăzute ale zahărului în sânge
- vedere încețoșată, sensibilitate la lumină
- căderea părului (alopecie)
- ulcerații la nivelul gurii
- frisoane, stare generală de rău
- dureri, dureri de spate sau ceafă, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- retenție de apă (edeme)
- probleme menstruale (sângerare vaginală anormală)
- incapacitate de a dormi (insomnie)
- incapacitate totală sau parțială de a vorbi
- umflarea cavității bucale
- vise anormale sau tulburări ale somnului
- probleme de coordonare sau echilibru

- inflamația mucoaselor
- nas înfundat
- dificultăți de respirație
- disconfort la nivelul pieptului
- senzație de balonare
- greață ușoară până la severă, vărsături, crampe și diaree, de obicei cauzată de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzație de nervozitate

Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- pneumonie – semnele includ dificultăți în respirație și producerea de spută decolorată
- tensiune arterială mare la nivelul vaselor sanguine din plămâni (hipertensiune pulmonară) care poate determina leziuni grave la nivelul plămânilor și inimii
- probleme sanguine, cum sunt coagulare neobișnuită a sângelui sau sângerări prelungite
- reacții alergice severe, inclusiv erupție veziculară pe piele răspândită pe tot corpul și descuamarea pielii
- probleme mintale, cum sunt percepția vocilor sau vederea lucrurilor care nu sunt acolo
- leșin
- dificultăți de gândire sau de vorbire, mișcări involuntare convulsive, în special la nivelul mâinilor, ce nu pot fi controlate
- accident vascular cerebral – semnele includ durere, slăbiciune, amorțeli sau furnicături la nivelul membrelor
- punct orb sau întunecat în câmpul vizual
- insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, care poate duce la absența bătăilor inimii și deces, probleme ale ritmului cardiac, cu deces subit
- cheaguri de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) – semnele includ dureri intense sau umflarea picioarelor
- cheaguri de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar) – semnele includ dificultăți în respirație sau dureri în timpul respirației
- hemoragii stomacale sau intestinale – semnele includ vărsături cu sânge sau scaune cu sânge
- blocaj al intestinului (obstrucție intestinală), în special la nivelul „ileonului”. Blocajul împiedică trecerea conținutului intestinal la nivelul intestinului gros; semnele includ balonare, vărsături, constipație severă, pierderea poftei de mâncare și crampe
- „sindrom hemolitic uremic”, distrugerea globulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (globule roșii, globule albe și plachete sanguine) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombocitopenică)
- umflarea feței sau a limbii
- depresie
- vedere dublă
- durere la nivelul sânilor
- funcționare deficitară a glandelor suprarenale - poate duce la slăbiciune, oboseală, pierderea poftei de mâncare, decolorarea pielii
- funcționare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valori scăzute în sânge ale unor hormoni, care afectează funcționarea organelor sexuale la bărbat sau la femeie
- probleme de auz.

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

- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)
- unii pacienți au raportat de asemenea, senzație de confuzie după ce au luat Noxafil.

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Noxafil**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se congela.
- După patru săptămâni de la prima deschidere a flaconului nu trebuie să utilizați niciun rest de suspensie rămasă în flacon. Vă rugăm să înapoiți farmacistului dumneavoastră orice flacon care mai conține un rest de suspensie.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Noxafil**

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

### **Cum arată Noxafil și conținutul ambalajului**

Noxafil este o suspensie orală, de culoare albă, cu aromă de cireșe, ambalată în flacoane din sticlă de culoare brună a 105 ml suspensie orală. Fiecare flacon este furnizat împreună cu o linguriță dozatoare pentru măsurarea dozelor de 2,5 și 5 ml de suspensie orală.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

#### Fabricantul

Cenexi HSC  
2, rue Louis Pasteur  
F-14200 Hérouville St Clair  
Franța

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

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

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Noxafil 100 mg comprimate gastrorezistente posaconazol

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Noxafil și pentru ce se utilizează

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

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

Noxafil poate fi utilizat la adulți pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice atunci când alte medicamente antifungice nu dau rezultate sau când a trebuit să întrerupeți tratamentul cu acestea:

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

Acest medicament poate fi utilizat și pentru prevenirea infecțiilor fungice la adulții cu risc ridicat de a dezvolta infecții fungice, cum sunt:

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Noxafil

### Nu luați Noxafil

- dacă sunteți alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă luați terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină, chinidină, orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot” cum sunt ergotamină sau dihidroergotamină sau o „statină” cum este simvastatina, atorvastatina sau lovastatina.

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

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

### Atenționări și precauții

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

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

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

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

### Copii

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

### Noxafil împreună cu alte medicamente

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

### Nu luați Noxafil dacă luați oricare dintre următoarele:

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

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



- orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot”, cum sunt ergotamina sau dihidroergotamina, administrate pentru tratarea migrenelor. Noxafil poate crește cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini și picioare și la afectarea acestora.
- o „statină”, cum este simvastatină, atorvastatină sau lovastatină, administrată pentru tratarea nivelului ridicat al colesterolului.

Nu luați Noxafil dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament.

#### Alte medicamente

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

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

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

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

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

- vincristină, vinblastină și alți „alcaloizi din vinca” (utilizate în tratamentul cancerului)
- ciclosporină (utilizată în timpul sau după chirurgia de transplant)
- tacrolimus și sirolimus (utilizate în timpul sau după chirurgia de transplant)
- rifabutină (utilizată în tratamentul anumitor infecții)
- medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV numite inhibitori de protează (incluzând lopinavir și atazanavir, care sunt administrate cu ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam sau alte „benzodiazepine” (utilizate ca sedative sau relaxante musculare)
- diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină sau alte „blocante ale canalelor de calciu” (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale crescute)
- digoxină (utilizată în tratamentul insuficienței cardiace)
- glipizidă sau alte „sulfonilureice” (utilizate în tratamentul concentrațiilor mari ale zahărului din sânge).

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Noxafil.

#### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu luați Noxafil dacă sunteți gravidă decât dacă acest lucru v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră. Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, în timpul tratamentului cu acest medicament trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Noxafil, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Noxafil conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Noxafil**

Nu utilizați Noxafil comprimate și Noxafil suspensie orală unul în locul celuilalt fără să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, deoarece acest lucru poate determina o lipsă de eficacitate sau un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse.

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

### **Cât de mult să luați**

Doza recomandată este de 300 mg (trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, apoi 300 mg (trei comprimate de 100 mg) o dată pe zi.

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

### **Administrarea acestui medicament**

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

### **Dacă luați mai mult Noxafil decât trebuie**

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

### **Dacă uitați să luați Noxafil**

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

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

## **Reacții adverse grave**

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

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

## **Alte reacții adverse**

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

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

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

- anemie - semnele includ dureri de cap, senzație de oboseală sau amețală, dificultăți în respirație sau paloare și valori scăzute ale hemoglobinei evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale plachetelor sanguine (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de globule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispuce la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de globule albe din sânge (eozinofilie) – aceasta se poate produce dacă aveți o inflamație
- inflamația vaselor de sânge
- probleme ale ritmului inimii
- crize (convulsii)
- leziuni nervoase (neuropatie)
- ritm anormal al bătailor inimii – evidențiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitații, bătaii ale inimii încetinite sau accelerate, tensiune arterială crescută sau scăzută
- tensiune arterială scăzută
- inflamația pancreasului (pancreatită) – acest lucru poate duce la dureri de stomac severe

- aprovizionarea cu oxigen a splinei este întreruptă (infarct splenic) - acest lucru poate duce la dureri de stomac severe
- afecțiuni severe ale rinichilor – semnele includ nevoia de a urina în cantitate mai mare sau mai mică, urină de culoare neobișnuită
- valori ridicate ale creatininei – evidențiate la analizele de sânge
- tuse, sughit
- sângerare nazală
- durere ascuțită severă în piept la inspirație (durere pleuritică)
- umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- senzație redusă de sensibilitate, în special la nivelul pielii
- tremor
- valori crescute sau scăzute ale zahărului în sânge
- vedere încețoșată, sensibilitate la lumină
- căderea părului (alopecie)
- ulceratii la nivelul gurii
- frisoane, stare generală de rău
- dureri, dureri de spate sau ceafă, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- retenție de apă (edeme)
- probleme menstruale (sângerare vaginală anormală)
- incapacitate de a dormi (insomnie)
- incapacitate totală sau parțială de a vorbi
- umflarea cavității bucale
- vise anormale sau tulburări ale somnului
- probleme de coordonare sau echilibru
- inflamația mucoaselor
- nas înfundat
- dificultăți de respirație
- disconfort la nivelul pieptului
- senzație de balonare
- greață ușoară până la severă, vărsături, crampe și diaree, de obicei cauzată de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzație de nervozitate

Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- pneumonie – semnele includ dificultăți în respirație și producerea de spută decolorată
- tensiune arterială mare la nivelul vaselor sanguine din plămâni (hipertensiune pulmonară) care poate determina leziuni grave la nivelul plămânilor și inimii
- probleme sanguine, cum sunt coagulare neobișnuită a sângelui sau sângerări prelungite
- reacții alergice severe, inclusiv erupție veziculară pe piele răspândită pe tot corpul și descuamarea pielii
- probleme mintale, cum sunt percepția vocilor sau vederea lucrurilor care nu sunt acolo
- leșin
- dificultăți de gândire sau de vorbire, mișcări involuntare convulsive, în special la nivelul mâinilor, ce nu pot fi controlate
- accident vascular cerebral – semnele includ durere, slăbiciune, amorțeli sau furnicături la nivelul membrelor
- punct orb sau întunecat în câmpul vizual
- insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, care poate duce la absența bătăilor inimii și deces, probleme ale ritmului cardiac, cu deces subit
- cheaguri de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) – semnele includ dureri intense sau umflarea picioarelor

- cheaguri de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar) – semnele includ dificultăți în respirație sau dureri în timpul respirației
- hemoragii stomacale sau intestinale – semnele includ vărsături cu sânge sau scaune cu sânge
- blocaj al intestinului (obstrucție intestinală), în special la nivelul „ileonului”. Blocajul împiedică trecerea conținutului intestinal la nivelul intestinului gros; semnele includ balonare, vărsături, constipație severă, pierderea poftei de mâncare și crampe
- „sindrom hemolitic uremic”, distrugerea globulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (globule roșii, globule albe și plachete sanguine) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombotică)
- umflarea feței sau a limbii
- depresie
- vedere dublă
- durere la nivelul sânilor
- funcționare deficitară a glandelor suprarenale - poate duce la slăbiciune, oboseală, pierderea poftei de mâncare, decolorarea pielii
- funcționare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valori scăzute în sânge ale unor hormoni, care afectează funcționarea organelor sexuale la bărbat sau la femeie
- probleme de auz

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

- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)
- unii pacienți au raportat de asemenea, senzație de confuzie după ce au luat Noxafil.

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Noxafil**

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Noxafil**

Substanța activă din Noxafil este posaconazol. Fiecare comprimat conține 100 mg de posaconazol.

Celelalte componente sunt: acetat succinat de hipromeloză; celuloză microcristalină; hidroxipropilceluloză (E463); dioxid de siliciu pentru uz dentar; croscarmeloză sodică; stearat de magneziu; alcool polivinilic, macrogol 3350, dioxid de titan (E171), talc, oxid galben de fer (E172).

### **Cum arată Noxafil și conținutul ambalajului**

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

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

#### Fabricantul

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Noxafil 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă posaconazol

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Noxafil și pentru ce se utilizează

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

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

Noxafil poate fi utilizat la adulți pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice atunci când alte medicamente antifungice nu dau rezultate sau când a trebuit să întrerupeți tratamentul cu acestea:

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

Noxafil poate fi utilizat și pentru prevenirea infecțiilor fungice la adulții cu risc ridicat de a dezvolta infecții fungice, cum sunt:

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Noxafil

### Nu utilizați Noxafil

- dacă sunteți alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă luați terfenadină, astemizol, cisapridă, pimozidă, halofantrină, chinidină, orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot” cum sunt ergotamină sau dihidroergotamină sau o „statină” cum este simvastatina, atorvastatina sau lovastatina.

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

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

### Atenționări și precauții

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

- ați avut vreodată o reacție alergică la alte medicamente antifungice cum sunt ketoconazol, fluconazol, itraconazol sau voriconazol.
- aveți sau ați avut afecțiuni ale ficatului. Este posibil să fie nevoie să efectuați analize de sânge în timp ce luați Noxafil.
- aveți o anomalie a electrocardiografei (ECG) care constă în alungirea intervalului QTc
- aveți o slăbiciune a mușchiului inimii sau insuficiență cardiacă
- aveți bătăi foarte lente ale inimii
- aveți tulburări de ritm cardiac
- aveți orice tulburare a nivelului de potasiu, magneziu sau calciu din sânge
- luați vincristină, vinblastină și orice alcaloid din vinca (medicamente folosite în tratamentul cancerului).

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

### Copii

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

### Noxafil împreună cu alte medicamente

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

### Nu luați Noxafil dacă luați oricare dintre următoarele:

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

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

- orice medicamente care conțin „alcaloizi din ergot”, cum sunt ergotamina sau dihidroergotamina, administrate pentru tratarea migrenelor. Noxafil poate crește cantitatea acestor medicamente în sânge, ceea ce poate duce la scăderea severă a fluxului sanguin în degetele de la mâini și picioare și la afectarea acestora.
- o „statină”, cum este simvastatină, atorvastatină sau lovastatină, administrată pentru tratarea nivelului ridicat al colesterolului.

Nu luați Noxafil dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Noxafil.

### Alte medicamente

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

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

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

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

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

- vincristină, vinblastină și alți „alcaloizi din vinca” (utilizate în tratamentul cancerului)
- ciclosporină (utilizată în timpul sau după chirurgia de transplant)
- tacrolimus și sirolimus (utilizate în timpul sau după chirurgia de transplant)
- rifabutină (utilizată în tratamentul anumitor infecții)
- medicamente utilizate în tratamentul infecției cu HIV numite inhibitori de protează (incluzând lopinavir și atazanavir, care sunt administrate cu ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam sau alte „benzodiazepine” (utilizate ca sedative sau relaxante musculare)
- diltiazem, verapamil, nifedipină, nisoldipină sau alte „blocante ale canalelor de calciu” (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale crescute)
- digoxină (utilizată în tratamentul insuficienței cardiace)
- glipizidă sau alte „sulfonilureice” (utilizate în tratamentul concentrațiilor mari ale zahărului din sânge)

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Noxafil.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului înainte de a lua Noxafil. Nu utilizați Noxafil dacă sunteți gravidă decât dacă acest lucru v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

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

Nu alăptați în timp ce utilizați Noxafil. Cantități mici se pot excreta în laptele uman.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil să vă simțiți amețit, somnoros sau să aveți vederea încețoșată în timpul administrării Noxafil, ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje.

Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje și adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### **Noxafil conține sodiu**

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

#### **Noxafil conține ciclodextrină**

Acest medicament conține ciclodextrină 6680 mg per flacon.

### **3. Cum să utilizați Noxafil**

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

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

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

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă va fi preparat și vă va fi administrat întotdeauna de către un profesionist din domeniul sănătății.

Vi se va administra Noxafil:

- printr-un tub de plastic introdus în vena dumneavoastră (perfuzie intravenoasă)
- de obicei pe o perioadă de 90 minute.

Durata tratamentului poate depinde de tipul de infecție pe care o aveți sau durata de timp în care sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează corect și poate fi adaptată specific pentru dumneavoastră de către medicul dumneavoastră. Nu vă modificați singur dozele și nu vă schimbați schema de tratament înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

#### **Dacă a fost omisă o doză de Noxafil**

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

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

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

### **4. Reacții adverse posibile**

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

## **Reacții adverse grave**

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

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

## **Alte reacții adverse**

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

Frecvente: următoarele pot afecta până la 1 din 10 persoane

- modificarea valorilor sărurilor din sânge evidențiate la analizele de sânge - semnele includ stare de confuzie sau slăbiciune
- senzații anormale la nivelul pielii, cum sunt amorțeală, mâncărimi, furnicături, înțepături sau arsuri
- edeme, roșeață și sensibilitate de-a lungul venei prin care a fost administrat Noxafil
- dureri de cap
- valori scăzute ale potasiului – evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale magneziului – evidențiate la analizele de sânge
- tensiune arterială crescută
- pierderea poftei de mâncare, dureri de stomac sau tulburări gastrice, gaze în exces, uscăciunea gurii, modificări ale gustului
- arsuri la stomac (o senzație de arsură în piept care urcă la nivelul gâtului)
- valori scăzute ale „neutrofilelor”, un tip de globule albe din sânge (neutropenie) – acest lucru vă poate face mai predispus la infecții și se evidențiază la analizele de sânge
- febră
- senzație de slăbiciune, amețelă, oboseală sau somnolență
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- constipație
- disconfort la nivelul rectului

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

- anemie - semnele includ dureri de cap, senzație de oboseală sau amețelă, dificultăți în respirație sau paloare și valori scăzute ale hemoglobinei evidențiate la analizele de sânge
- valori scăzute ale plachetelor sanguine (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerări
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de globule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispuce la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de globule albe din sânge (eozinofilie) – aceasta se poate produce dacă aveți o inflamație
- inflamația vaselor de sânge
- probleme ale ritmului inimii
- crize (convulsii)
- leziuni nervoase (neuropatie)
- ritm anormal ale bătailor inimii – evidențiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitații, bătaii ale inimii încetinite sau accelerate, tensiune arterială crescută sau scăzută
- tensiune arterială scăzută
- inflamația pancreasului (pancreatită) – acest lucru poate duce la dureri de stomac severe

- aprovizionarea cu oxigen a splinei este întreruptă (infarct splenic) - acest lucru poate duce la dureri de stomac severe
- afecțiuni severe ale rinichilor—semnele includ nevoia de a urina în cantitate mai mare sau mai mică, urină de culoare neobișnuită
- valori ridicate ale creatininei – evidențiate la analizele de sânge
- tuse, sughit
- sângerare nazală
- durere ascuțită severă în piept la inspirație (durere pleuritică)
- umflarea ganglionilor limfatici (limfadenopatie)
- senzație redusă de sensibilitate, în special la nivelul pielii
- tremor
- valori crescute sau scăzute ale zahărului în sânge
- vedere încețoșată, sensibilitate la lumină
- căderea părului (alopecie)
- ulceratii la nivelul gurii
- frisoane, stare generală de rău
- dureri, dureri de spate sau ceafă, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- retenție de apă (edeme)
- probleme menstruale (sângerare vaginală anormală)
- incapacitate de a dormi (insomnie)
- incapacitate totală sau parțială de a vorbi
- umflarea cavității bucale
- vise anormale sau tulburări ale somnului
- probleme de coordonare sau echilibru
- inflamația mucoaselor
- nas înfundat
- dificultăți de respirație
- disconfort la nivelul pieptului
- senzație de balonare
- greață ușoară până la severă, vărsături, crampe și diaree, de obicei cauzată de un virus, dureri la nivelul stomacului
- eructație
- senzație de nervozitate
- inflamație sau durere la locul de administrare

Rare: următoarele pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- pneumonie –semnele includ dificultăți în respirație și producerea de spută decolorată
- tensiune arterială mare la nivelul vaselor sanguine din plămâni (hipertensiune pulmonară) care poate determina leziuni grave la nivelul plămânilor și inimii
- probleme sanguine, cum sunt coagulare neobișnuită a sângelui sau sângerări prelungite
- reacții alergice severe, inclusiv erupție veziculară pe piele răspândită pe tot corpul și descuamarea pielii
- probleme mintale, cum sunt percepția vocilor sau vederea lucrurilor care nu sunt acolo
- leșin
- dificultăți de gândire sau de vorbire, mișcări involuntare convulsive, în special la nivelul mâinilor, ce nu pot fi controlate
- accident vascular cerebral – semnele includ durere, slăbiciune, amorțeli sau furnicături la nivelul membrelor
- punct orb sau întunecat în câmpul vizual
- insuficiență cardiacă sau infarct miocardic, care poate duce la absența bătailor inimii și deces, probleme ale ritmului cardiac, cu deces subit
- cheaguri de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) – semnele includ dureri intense sau umflarea picioarelor

- cheaguri de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar) – semnele includ dificultăți în respirație sau dureri în timpul respirației
- hemoragii stomacale sau intestinale – semnele includ vărsături cu sânge sau scaune cu sânge
- blocaj al intestinului (obstrucție intestinală), în special la nivelul „ileonului”. Blocajul împiedică trecerea conținutului intestinal la nivelul intestinului gros; semnele includ balonare, vărsături, constipație severă, pierderea poftei de mâncare și crampe
- „sindrom hemolitic uremic”, distrugerea globulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (globule roșii, globule albe și plachete sanguine) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombotică)
- umflarea feței sau a limbii
- depresie
- vedere dublă
- durere la nivelul sânilor
- funcționare deficitară a glandelor suprarenale - poate duce la slăbiciune, oboseală, pierderea poftei de mâncare, decolorarea pielii
- funcționare deficitară a glandei hipofize – aceasta poate conduce la valori scăzute în sânge ale unor hormoni, care afectează funcționarea organelor sexuale la bărbat sau la femeie
- probleme de auz.

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

- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)
- unii pacienți au raportat de asemenea, senzație de confuzie după ce au utilizat Noxafil.

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Noxafil**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C–8°C).
- Odată pregătit, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizată imediat, soluția poate fi păstrată până la 24 ore la 2°C-8°C (la frigider). Acest medicament este numai pentru administrare unică și orice soluție neutilizată trebuie aruncată.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Noxafil**

Substanța activă este posaconazol. Fiecare flacon conține 300 mg de posaconazol.

Celelalte componente sunt: betadex sulfobutil eter de sodiu (SBECD), edetat disodic, acid clorhidric (concentrat), hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

#### **Cum arată Noxafil și conținutul ambalajului**

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

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

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

##### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

##### Fabricantul

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 44 82 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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



**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371-67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 446 5700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel.: + 40 21 529 2900  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

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

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Instrucțiuni de administrare pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

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

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

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

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

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

Noxafil nu trebuie diluat cu:

soluție Ringer lactat
glucoză 5% și soluție Ringer lactat

bicarbonat de sodiu 4,2%

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos:

glucoză 5% în apă

clorură de sodiu 0,9%

clorură de sodiu 0,45%

glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%

glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%

glucoză 5% și KCl 20 mEq