

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém aproximadamente 1,75 g de glucose em 5 ml de suspensão.
Este medicamento contém até 5,2 mg de propilenoglicol (E1520) em cada 5 ml de suspensão.
Este medicamento contém 11,4 mg de benzoato de sódio (E211) em cada 5 ml de suspensão.
Este medicamento contém até 0,114 mg de ácido benzoico (E210) em cada 5 ml de suspensão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

Suspensão fluida, de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Posaconazole AHCL suspensão oral está indicado no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secção 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Candidíase orofaríngea: como terapêutica de primeira linha em doentes com doença grave ou imunodeprimidos, nos quais se espera uma fraca resposta a uma terapêutica tópica.

A doença refratária é definida como a progressão da infeção ou a incapacidade de obter melhorias após um período mínimo de 7 dias de administração prévia de doses terapêuticas de um tratamento antifúngico eficaz.

Posaconazole AHCL suspensão oral está igualmente indicado na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes:

- Doentes que recebem quimioterapia de remissão-indução para leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndromes mielodisplásicas (SMD), que se espera resultar numa neutropenia prolongada e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas;
- Doentes que recebam de transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) submetidos a uma terapêutica imunossupressora em doses elevadas para a doença de enxerto contra hospedeiro e que apresentam um risco elevado de desenvolver infeções fúngicas invasivas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de infeções fúngicas ou na terapêutica de suporte de doentes de alto risco para os quais o posaconazol está indicado na profilaxia.

Não intercambialidade entre Posaconazole AHCL suspensão oral e comprimidos de posaconazol ou posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente

Posaconazol suspensão oral está indicado apenas para a população adulta (≥ 18 anos de idade).

A suspensão oral não é intercambiável nem com a formulação em comprimidos nem com o pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente devido a diferenças na frequência posológica, administração com alimentos e concentração plasmática atingida. Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação.

Posologia

O posaconazol está também disponível sob a forma de comprimidos gastrorresistentes de 100 mg, concentrado para solução para perfusão de 300 mg e 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. Os comprimidos de posaconazol geralmente permitem uma maior exposição plasmática do que a suspensão oral de posaconazol, tanto em jejum como após uma refeição. Desta forma, os comprimidos são a formulação preferida em relação à suspensão oral para otimizar as concentrações plasmáticas.

A posologia recomendada é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Dose recomendada em adultos de acordo com a indicação

Indicação	Dose e duração da terapêutica (Ver secção 5.2)
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	200 mg (5 ml) quatro vezes por dia. Em alternativa, os doentes que conseguem tolerar alimentos ou um suplemento nutricional devem tomar 400 mg (10 ml) duas vezes por dia durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional. A duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Candidíase orofaríngea	Dose de carga de 200 mg (5 ml) uma vez por dia no primeiro dia, seguida de 100 mg (2,5 ml) uma vez por dia durante 13 dias. Cada dose de Posaconazole AHCL deve ser administrada durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional em doentes que não conseguem tolerar alimentos, por forma a potenciar a absorção oral e a assegurar uma exposição adequada.
Profilaxia de infeções fúngicas invasivas	200 mg (5 ml) três vezes por dia. Cada dose de Posaconazole AHCL deve ser administrada durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional em doentes que não conseguem tolerar alimentos, por forma a potenciar a absorção oral e a assegurar uma exposição adequada. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Posaconazole AHCL deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm^3 .

Populações especiais

Compromisso renal

Não se espera que o compromisso renal exerça qualquer efeito sobre a farmacocinética do posaconazol, não se recomendando qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Existem dados limitados relativos ao efeito do compromisso hepático (incluindo classificação C de Child-Pugh da doença hepática crónica) na farmacocinética do posaconazol, sendo que estes demonstram um aumento da exposição plasmática comparativamente a indivíduos com função hepática normal, mas não sugerem que seja necessário um ajuste posológico (ver secções 4.4 e 5.2). É recomendada precaução devido ao potencial para maior exposição plasmática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de posaconazol suspensão oral em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Estão disponíveis duas outras formulações orais, posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastroresistente e posaconazol comprimidos, para a população pediátrica.

Modo de administração

Via oral.

A suspensão oral tem que ser bem agitada antes da utilização. Frascos que mostrem qualquer depósito devem ser vigorosamente agitados durante um período mínimo de 10 segundos.

Estão disponíveis no mercado outras formulações contendo posaconazol para utilização no tratamento primário de aspergilose invasiva.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos substratos do CYP3A4, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina, dado que esta administração pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a um prolongamento do intervalo QTc e casos raros de *torsades de pointes* (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante de inibidores da HMG-CoA redutase, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina (ver secção 4.5).

Administração concomitante durante o início e a fase de ajuste de dose de venetoclax em doentes com Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Não se dispõe de informação sobre sensibilidade cruzada entre posaconazol e outros agentes antifúngicos dos azóis. Recomenda-se precaução aquando da prescrição de posaconazol a doentes com hipersensibilidade a outros azóis.

Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações ligeiras a moderadas dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As

elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais.

O posaconazol deve ser utilizado com precaução nos doentes que apresentem compromisso hepático devido à experiência clínica limitada e à possibilidade dos níveis plasmáticos de posaconazol serem mais elevados nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com posaconazol deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina).

Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com posaconazol caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

Prolongamento do intervalo QTc

Alguns azóis têm sido associados a um prolongamento do intervalo QTc. Posaconazol não deve ser administrado com fármacos que sejam substrato do CYP3A4 e que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.5). Posaconazol deve ser administrado com precaução nos doentes com patologias pro-arrítmicas, tais como:

- Prolongamento congénito ou adquirido do intervalo QTc
- Cardiomiopatia, em especial em presença de insuficiência cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas pré-existentes
- Administração concomitante de medicamentos que prolonguem, reconhecidamente, o intervalo QTc (para além dos mencionados na secção 4.3).

As alterações dos eletrólitos, em especial envolvendo os níveis de potássio, magnésio ou cálcio, devem ser monitorizadas e corrigidas conforme necessário, antes e durante a terapêutica com posaconazol.

Interações medicamentosas

O posaconazol é um inibidor do CYP3A4 e só deve ser tomado em circunstâncias específicas durante o tratamento com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

Midazolam e outras benzodiazepinas

Devido ao risco de sedação prolongada e possível depressão respiratória, a administração concomitante de posaconazol com quaisquer benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo midazolam, triazolam, alprazolam) deve apenas ser considerada quando claramente necessária. Deve ser considerado um ajuste posológico das benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4 (ver secção 4.5).

Toxicidade da vincristina

A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a neurotoxicidade e outras reações adversas graves, incluindo convulsões, neuropatia periférica, síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética e íleo paralítico. O uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa (ver secção 4.5).

Toxicidade de venetoclax

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A, incluindo posaconazol, com o substrato de CYP3A4 venetoclax, pode aumentar a toxicidade de venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise

tumoral (SLT) e neutropenia (ver secções 4.3 e 4.5). Consultar o RCM de venetoclax para informação mais detalhada.

Antibacterianos da rifamicina (rifampicina, rifabutina), determinados anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) efavirenz e cimetidina

As concentrações de posaconazol poderão registar uma redução significativa durante a administração concomitante; consequentemente, o uso concomitante com posaconazol deverá ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver secção 4.5).

Disfunção gastrointestinal

Os dados de farmacocinética em doentes com disfunção gastrointestinal grave (tal como diarreia grave) são limitados. Doentes com diarreia grave ou vómitos devem ser cuidadosamente vigiados para deteção do aparecimento de infeções fúngicas.

Excipientes

Propilenoglicol

Este medicamento contém até 5,2 mg de propilenoglicol (E1520) por 5 ml de suspensão.

Benzoato de sódio

Este medicamento contém 11,4 mg de benzoato de sódio (E211) em cada 5 ml de suspensão.

Ácido benzoico

Este medicamento contém até 0,114 mg de ácido benzoico (E210) por cada 5 ml de suspensão.

Glucose

Este medicamento contém aproximadamente 1,75 g de glucose em 5 ml de suspensão. Doentes com problemas de má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml de suspensão, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

O posaconazol é metabolizado por glucuronidação do UDP (enzimas de fase 2) e é um substrato, *in vitro*, para o efluxo da glicoproteína-p (P-gp). Assim, os inibidores (por exemplo, verapamilo, ciclosporina, quinidina, claritromicina, eritromicina, etc.) ou indutores (por exemplo, rifampicina, rifabutina, determinados anticonvulsivantes, etc.) destas vias de depuração poderão respetivamente aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de posaconazol.

Rifabutina

A rifabutina (300 mg uma vez por dia) reduziu a C_{max} (concentração plasmática máxima) e a AUC (área sob a curva de concentração plasmática versus tempo) de posaconazol para 57% e 51%, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e rifabutina e de indutores semelhantes (por exemplo, rifampicina) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos. Consultar também a baixo sobre o efeito de posaconazol nos níveis plasmáticos da rifabutina.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg uma vez por dia) reduziu a C_{max} e a AUC de posaconazol, respetivamente em 45% e 50%. Deve ser evitada a utilização concomitante de posaconazol e efavirenz, exceto se os benefícios para o doente superarem os riscos.

Fosamprenavir

A associação de fosamprenavir com posaconazol pode resultar numa redução da concentração plasmática de posaconazol. Caso a administração concomitante seja necessária, recomenda-se monitorização apertada face ao aparecimento de infeções fúngicas. A administração de doses repetidas de fosamprenavir (700 mg duas vezes por dia x 10 dias) diminuiu a C_{max} e a AUC de posaconazol suspensão oral (200 mg uma vez por dia no 1º dia, 200 mg duas vezes por dia no 2º dia e 400 mg duas vezes por dia x 8 dias) em 21% e 23%, respetivamente. Desconhece-se o efeito de posaconazol nos níveis de fosamprenavir, quando o fosamprenavir é administrado com ritonavir.

Fenitoína

A fenitoína (200 mg uma vez por dia) reduziu a C_{max} e a AUC de posaconazol em 41% e 50%, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e fenitoína e de indutores semelhantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, primidona) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos.

Antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões

As concentrações plasmáticas de posaconazol (C_{max} e AUC) desceram 39% quando posaconazol foi administrado com cimetidina (400 mg duas vezes por dia) devido a uma redução da absorção, possivelmente secundária a uma redução da produção de ácido gástrico. A administração concomitante de posaconazol com antagonistas dos recetores H_2 deve ser evitada, se possível. De forma semelhante, a administração de 400 mg de posaconazol com esomeprazol (40 mg por dia) diminuiu a C_{max} média e AUC em 46% e 32% respetivamente em comparação com a administração de 400 mg de posaconazol isolado. A administração concomitante de posaconazol com inibidores da bomba de protões deve ser evitada, se possível.

Alimentos

A absorção de posaconazol é significativamente aumentada pela presença de alimentos (ver secções 4.2 e 5.1).

Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

O posaconazol é um potente inibidor do CYP3A4. A administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 pode resultar num grande aumento da exposição aos substratos do CYP3A4 como exemplificado abaixo pelo efeito sobre tacrolímus, sirolímus, atazanavir e midazolam.

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um aumento das concentrações plasmáticas poderá estar associado a reações adversas inaceitáveis, deve-se monitorizar cuidadosamente as concentrações plasmáticas do substrato de CYP3A4 e/ou as reações adversas, e ajustar a dose conforme necessário. Vários dos estudos de interação foram conduzidos em voluntários saudáveis nos quais ocorre uma exposição superior ao posaconazol em comparação com os doentes aos quais é administrada a mesma dose. O efeito do posaconazol sobre os substratos de CYP3A4 em doentes pode ser inferior, nalguns casos aos observados em voluntários saudáveis, e é expectável que seja variável entre doentes, devido à exposição de posaconazol nos doentes poder ser diferente. O efeito da administração concomitante com posaconazol nos níveis plasmáticos dos substratos CYP3A4 também pode ser variável no mesmo doente, exceto se posaconazol for administrado de um modo rigorosamente padronizado com a alimentação, dado o grande efeito da alimentação na exposição de posaconazol (ver secção 5.2).

Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina e quinidina (substratos do CYP3A4)

A administração concomitante de posaconazol e terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina ou quinidina está contraindicada. A administração concomitante poderá resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a um prolongamento do intervalo QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes* (ver secção 4.3).

Alcaloides ergotamínicos

Posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcalóides ergotamínicos (ergotamina e dihidroergotamina), podendo conduzir a ergotismo. A administração concomitante de posaconazol e de alcalóides ergotamínicos está contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo sinvastatina, lovastatina e atorvastatina)

O posaconazol poderá aumentar substancialmente os níveis plasmáticos dos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados pelo CYP3A4. O tratamento com estes inibidores da HMG-CoA redutase deve ser suspenso durante o tratamento com posaconazol, uma vez que o aumento dos níveis tem sido associado a rabdomiólise (ver secção 4.3).

Alcalóides da vinca

A maioria dos alcalóides da vinca (por exemplo, vincristina e vinblastina) são substratos da CYP3A4. A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a reações adversas graves (ver secção 4.4). O posaconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcalóides da vinca, podendo conduzir a neurotoxicidade e a outras reações adversas graves. Consequentemente, o uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um alcalóide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa.

Rifabutina

O posaconazol aumentou a C_{max} e a AUC de rifabutina em 31% e 72%, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e de rifabutina deve ser evitado exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos (ver também acima sobre o efeito da rifabutina nos níveis plasmáticos de posaconazol). Quando se procede à administração concomitante destes medicamentos, recomenda-se proceder a uma monitorização cuidadosa dos hemogramas completos e das reações adversas relacionadas com o aumento dos níveis de rifabutina (por exemplo, uveíte).

Sirolímus

A administração de dose repetida de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes dia durante 16 dias) aumentou a C_{max} e AUC de sirolímus (2 mg em dose única) numa média, respetivamente de 6,7 vezes e 8,9 vezes (intervalo de 3,1 a 17,5 vezes), em indivíduos saudáveis. Desconhece-se o efeito de posaconazol sobre sirolímus em doentes, mas espera-se que seja variável devido à variabilidade da exposição de posaconazol nos doentes. A administração concomitante de posaconazol e sirolímus não é recomendada e deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado que não é possível evitar a administração concomitante, recomenda-se que a dose de sirolímus seja fortemente reduzida aquando do início do tratamento com posaconazol e que sejam monitorizados com muita frequência os níveis de concentrações no vale de sirolímus no sangue total. As concentrações de sirolímus devem ser determinadas no início, durante a administração concomitante e descontinuação do tratamento com posaconazol, com as doses de sirolímus devidamente ajustadas. Na administração concomitante com posaconazol, deve ser tido em conta que a relação entre a concentração no vale e AUC de sirolímus se altera. Como resultado, a concentração no vale de sirolímus, que se deveria situar dentro da janela terapêutica, pode ser reduzida para níveis subterapêuticos. Assim, devem estabelecer-se como alvo, concentrações no vale que se situem acima do intervalo terapêutico e monitorizar cuidadosamente sinais e sintomas clínicos, parâmetros laboratoriais e biopsias tecidulares.

Ciclosporina

Nos doentes submetidos a transplante cardíaco e tratados com doses estabilizadas de ciclosporina, posaconazol suspensão oral 200 mg uma vez por dia aumentou as concentrações de ciclosporina, tornando necessário proceder a reduções da dose. Nos estudos de eficácia clínica, foram notificados casos de níveis elevados de ciclosporina, resultando em reações adversas graves, incluindo nefrotoxicidade e um caso de leucoencefalopatia fatal. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes que já estejam a receber ciclosporina, a dose de ciclosporina deverá ser reduzida (por exemplo para cerca de três quartos da dose atual). Seguidamente, os níveis sanguíneos de ciclosporina deverão ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de ciclosporina conforme necessário.

Tacrolimus

Posaconazol aumentou a C_{max} e a AUC do tacrolimus (dose única de 0,05 mg/kg de peso corporal) em 121% e 358%, respetivamente. Nos estudos sobre eficácia clínica foram notificadas interações clinicamente significativas, que resultaram em hospitalização e/ou em interrupção do tratamento com posaconazol. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes já em tratamento com tacrolimus, a dose de tacrolimus deve ser reduzida (por exemplo para cerca de um terço da dose atual). A partir desse momento os níveis sanguíneos de tacrolimus devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de tacrolimus conforme necessário.

Inibidores da protease do VIH

Uma vez que os inibidores da protease do VIH são substratos do CYP3A4, é expectável que posaconazol aumente os níveis plasmáticos destes agentes anti-retrovirais. Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) e de atazanavir (300 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a C_{max} e a AUC de atazanavir aumentaram numa média, respetivamente de 2,6 vezes e 3,7 vezes (intervalo de 1,2 a 26 vezes). Após a administração concomitante da suspensão oral de posaconazol (400 mg duas vezes por dia) com atazanavir e ritonavir (300/100 mg uma vez por dia) durante 7 dias em indivíduos saudáveis, a C_{max} e a AUC de atazanavir aumentaram em média, respetivamente de 1,5 vezes e 2,5 vezes (intervalo de 0,9 a 4,1 vezes). A associação de posaconazol à terapêutica com atazanavir ou com atazanavir e ritonavir foi associada aos aumentos dos níveis de bilirrubina plasmática. Durante a administração concomitante de posaconazol, é recomendada a monitorização frequente de reações adversas e toxicidade relacionada com agentes anti-retrovirais que sejam substratos de CYP3A4.

Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a suspensão oral de posaconazol (200 mg uma vez por dia durante 10 dias) aumentou a exposição (AUC) ao midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) em 83%. Num outro estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração de doses repetidas de posaconazol suspensão oral (200 mg duas vezes dia durante 7 dias) aumentou em média a C_{max} e a AUC de midazolam intravenoso (0,4 mg em dose única), respetivamente em 1,3 e 4,6 vezes (intervalo de 1,7 a 6,4 vezes); Posaconazol suspensão oral 400 mg duas vezes dia durante 7 dias aumentou a C_{max} e a AUC de midazolam intravenoso, respetivamente em 1,6 e 6,2 vezes (intervalo de 1,6 a 7,6 vezes). Ambas as doses de posaconazol aumentaram a C_{max} e a AUC de midazolam por via oral (2 mg em dose oral única), respetivamente em 2,2 e 4,5 vezes. Adicionalmente, a suspensão oral de posaconazol (200 mg ou 400 mg), durante a administração concomitante, prolongou a semivida final média de midazolam aproximadamente de 3-4 horas para 8-10 horas.

Devido ao risco de sedação prolongada recomenda-se que os ajustes de dose sejam considerados quando posaconazol é administrado concomitantemente com qualquer benzodiazepina que seja metabolizada pelo CYP3A4 (por exemplo, midazolam, triazolam, alprazolam) (ver secção 4.4).

Bloqueadores dos canais de cálcio metabolizados através do CYP3A4 (por exemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina)

Recomenda-se proceder à monitorização frequente de reações adversas e de toxicidade relacionada com os bloqueadores dos canais de cálcio, durante a administração concomitante com posaconazol. Poderá ser necessário proceder ao ajuste posológico dos bloqueadores dos canais de cálcio.

Digoxina

A administração de outros azóis tem sido associada a aumentos dos níveis de digoxina. Consequentemente, posaconazol pode aumentar a concentração plasmática de digoxina e os níveis de digoxina deverão ser monitorizados quando se inicia ou interrompe o tratamento com posaconazol.

Sulfonilureias

As concentrações de glucose verificadas em alguns voluntários saudáveis registaram uma redução quando se procedeu à administração concomitante de glipizida com posaconazol. Recomenda-se proceder à monitorização das concentrações de glucose nos doentes diabéticos.

Ácido all-trans retinoico (ATRA) ou tretinoína

Uma vez que o ATRA é metabolizado pelas enzimas hepáticas CYP450, nomeadamente CYP3A4, a administração concomitante com posaconazol, que é um forte inibidor do CYP3A4, pode levar a um aumento da exposição à tretinoína resultando numa toxicidade aumentada (especialmente hipercalcémia). Os níveis séricos de cálcio devem ser monitorizados, e se necessário, deve ser considerado o ajuste de dose apropriado de tretinoína durante o tratamento e nos dias seguintes ao tratamento com posaconazol.

Venetoclax

A administração concomitante de 300 mg de posaconazol, um forte inibidor CYP3A, com venetoclax 50 mg e 100 mg durante 7 dias em 12 doentes, aumentou a C_{max} em 1,6 vezes e 1,9 vezes e a AUC em 1,9 vezes e 2,4 vezes respetivamente, em comparação com venetoclax 400 mg administrado isoladamente (ver secções 4.3 e 4.4). Consultar o RCM de venetoclax.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem informações suficientes sobre a utilização de posaconazol em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. O posaconazol não pode ser utilizado durante a gravidez, exceto nos casos em que os benefícios para a mãe sejam claramente superiores aos riscos potenciais para o feto.

Amamentação

O posaconazol é excretado no leite de fêmeas de rato em aleitamento (ver secção 5.3). A excreção de posaconazol no leite humano não foi estudada. O aleitamento deverá ser interrompido quando se inicia o tratamento com posaconazol.

Fertilidade

O posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (1,7 vezes o regime de 400 mg duas vezes por dia com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em voluntários saudáveis) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (2,2 vezes o regime de 400 mg duas vezes por dia). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que têm sido referidas certas reações adversas (por. ex.: tonturas, sonolência, etc.) com a utilização de posaconazol, que podem potencialmente afetar a condução/utilização de máquinas, deve ser tida precaução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de posaconazol suspensão oral foi avaliada em > 2.400 doentes e voluntários saudáveis envolvidos em estudos clínicos, e através da experiência pós-comercialização. As reações adversas graves relacionadas mais frequentemente notificadas incluíram náuseas, vômitos, diarreia, pirexia e aumento da bilirrubina.

Lista tabelada de reações adversas

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são listadas por classe de frequência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas por sistema de órgãos e frequência notificadas em estudos clínicos e/ou na utilização pós-comercialização*

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	neutropenia
Pouco frequentes:	trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplênico
Raros:	síndrome urêmica hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	reação alérgica
Raros:	reação de hipersensibilidade
Doenças endócrinas	
Raros:	insuficiência suprarrenal, diminuição da gonadotrofina no sangue, pseudoaldosteronismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	alteração do equilíbrio eletrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia
Pouco frequentes:	hiperglicemia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono
Raros:	perturbação psicótica, depressão
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia
Pouco frequentes:	convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia
Raros:	acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
Afeções oculares	
Pouco frequentes:	visão desfocada, fotofobia, acuidade visual diminuída
Raros:	diplopia, escotoma
Afeções do ouvido e do labirinto	
Raros:	deficiência auditiva
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	síndrome de QT longo [§] , eletrocardiograma anormal [§] , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia

Raros:	<i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
Vasculopatias	
Frequentes:	hipertensão
Pouco frequentes:	hipotensão, vasculite
Raros:	hipotensão, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia
Raros:	hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	náusea
Frequentes:	vômitos, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorectal
Pouco frequentes:	pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, afeção do refluxo gastroesofágico, edema da boca
Raros:	hemorragia gastrointestinal, íleo
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada)
Pouco frequentes:	lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal
Raros:	insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	erupção cutânea, prurido
Pouco frequentes:	ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias
Raros:	síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada
Raros:	acidose tubular renal, nefrite intersticial

Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	perturbação menstrual
Raros:	dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes:	pirexia (febre), astenia, fadiga
Pouco frequentes:	edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, inflamação da mucosa
Raros:	edema da língua, edema facial
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

* Com base nas reações adversas observadas com a suspensão oral, com os comprimidos gastrorresistentes, com o concentrado para solução para perfusão o e com o pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente.

§ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas seleccionadas

Afeções hepatobiliares

Durante a vigilância pós-comercialização da suspensão oral de posaconazol foi notificada lesão hepática grave, com resultado fatal (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos, os doentes tratados com posaconazol suspensão oral em doses não superiores a 1.600 mg/dia não apresentaram reações adversas diferentes das referidas nos doentes tratados com as doses inferiores. Observou-se um caso de sobredosagem acidental num doente que tomou posaconazol suspensão oral 1.200 mg duas vezes por dia, durante 3 dias. Não se observaram quaisquer reações adversas pelo investigador.

Posaconazol não é removido por hemodiálise. Não está disponível tratamento específico no caso de sobredosagem com posaconazol. Deve ser considerado o tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados dos triazóis , código ATC: J02AC04

Mecanismo de ação

O posaconazol inibe a enzima lanosterol 14 α -demetilase (CYP51), que catalisa um passo essencial na biossíntese do ergosterol.

Microbiologia

O posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies 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*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas o seu significado clínico é desconhecido. Num estudo de vigilância de > 3.000 isolados clínicos de fungos, entre 2010-2018, 90% dos fungos não *Aspergillus* demonstraram a seguinte concentração inibitória mínima *in vitro* (CIM): *Mucorales* spp (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l e *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

Resistência

Foram identificados isolados clínicos com suscetibilidade reduzida a posaconazol. O mecanismo básico de resistência reside na aquisição de substituições na proteína alvo, CYP51.

Valores de Limiar Epidemiológico (ECOFF) para *Aspergillus* spp.

Os valores de ECOFF para o posaconazol, que distinguem a população selvagem dos isolados com resistência adquirida, foram determinados pela metodologia EUCAST.

Valores ECOFF EUCAST:

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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade clínica para espécies de *Aspergillus* spp. Os valores ECOFF não são equivalentes a *breakpoints* clínicos.

Limites de suscetibilidade (*Breakpoints*)

Limites de suscetibilidade CIM EUCAST para posaconazol [susceptível (S); resistente (R)]:

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

Atualmente não existe informação suficiente para determinar limites de suscetibilidade para outras espécies de *Candida*.

Associações com outros agentes antifúngicos

O uso de associações terapêuticas antifúngicas não deverá reduzir a eficácia tanto de posaconazol como das outras terapêuticas; contudo, não existem presentemente indícios clínicos de que a associação terapêutica possa proporcionar quaisquer benefícios adicionais.

Relações de farmacocinética / farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado final clínico. O rácio crítico para os doentes com infeções a *Aspergillus* foi ~200. É

particularmente importante tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 relativas aos regimes posológicos recomendados e aos efeitos dos alimentos na absorção).

Experiência clínica

Resumo dos estudos com a suspensão oral de posaconazol

Aspergilose invasiva

Procedeu-se à avaliação de posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas no tratamento de aspergilose invasiva em doentes com doença refratária a anfotericina B (incluindo formulações lipossómicas) ou itraconazol, ou em doentes que apresentavam intolerância a estes medicamentos num estudo não comparativo (Estudo 0041) sobre terapêutica de último recurso. Os resultados clínicos foram comparados com os de um grupo de controlo externo resultante de uma revisão retrospectiva de registos clínicos. O grupo de controlo externo incluiu 86 doentes submetidos a terapêutica disponível (como acima), maioritariamente nas mesmas alturas e nos mesmos locais que os doentes tratados com posaconazol. A maioria dos casos de aspergilose foram considerados refratários à terapêutica prévia, tanto no grupo de posaconazol (88%) como no grupo de controlo externo (79%).

Conforme indicado no Tabela 3, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42 % dos doentes tratados com posaconazol, *versus* 26% no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

Tabela 3. Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Êxito por Espécies		
Todas confirmadas micologicamente		
<i>Aspergillus spp.</i> ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

¹ Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

Fusarium spp.

Onze (11) de 24 doentes, com fusariose comprovada ou provável, foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 124 dias e até um máximo de 212 dias. Entre os dezoito doentes que demonstraram ser intolerantes ou tiveram infeções refratárias à anfotericina B ou a itraconazol, sete foram classificados como respondedores.

Cromoblastomicose/Micetoma

Nove (9) de 11 doentes foram tratados com êxito com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante uma mediana de 268 dias e até um máximo de 377 dias. Cinco destes doentes apresentavam cromoblastomicose devido a *Fonsecaea pedrosoi* e 4 apresentavam micetoma, maioritariamente devido a espécies de *Madurella*.

Coccidioidomicose

Onze (11) de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 80 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

Tratamento de Candidíase Orofaringea (COF) sensível a azóis

Um estudo aleatorizado, controlado, com avaliação cega, foi completado em doentes infetados por VIH com candidíase orofaríngea sensível a azóis (a maioria dos doentes estudados tinha *C. albicans* isolada no início do estudo). A variável de eficácia primária foi a taxa de sucesso clínico (definida como cura ou melhoria) após 14 dias de tratamento. Os doentes foram tratados com suspensão oral de posaconazol ou fluconazol (ambos os fármacos foram administrados da seguinte forma: 100 mg duas vezes por dia durante 1 dia, seguidos de 100 mg uma vez por dia durante 13 dias).

As taxas de resposta clínica do estudo acima referido estão indicadas na Tabela 4 abaixo. Foi demonstrada a não inferioridade do posaconazol face ao fluconazol para as taxas de sucesso clínico no Dia 14, assim como às 4 semanas após o fim do tratamento.

Tabela 4. Taxas de sucesso clínico na Candidíase Orofaringea

Variável	Posaconazol	Fluconazol
Taxa de sucesso clínico no Dia 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Taxa de sucesso clínico 4 semanas após o fim do tratamento	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

A taxa de sucesso clínico foi definida como o número de casos avaliados como tendo uma resposta clínica (cura ou melhoria) dividido pelo número total de casos elegíveis para análise.

Profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs) (Estudos 316 e 1899)

Dois estudos em profilaxia aleatorizados, controlados, foram conduzidos em doentes que apresentavam risco elevado para o desenvolvimento de infeções fúngicas invasivas.

O Estudo 316 foi um estudo em dupla ocultação, aleatorizado, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes ao dia) vs cápsulas de fluconazol (400 mg uma vez por dia) em recetores de transplantes de células estaminais hematopoiéticas alogénicas com doença de enxerto contra hospedeiro (doença de enxerto contra hospedeiro: DEVH). A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 16 semanas após a aleatorização, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis durante o período de tratamento (desde a primeira dose à última dose do medicamento experimental + 7 dias). A maioria dos doentes (377/600, [63%]) incluídos apresentava DEVH aguda de Grau 2 ou 3 ou crónica extensa (195/600, [32,5%]) no início do estudo. A duração média da terapêutica foi de 80 dias para o posaconazol e 77 dias para o fluconazol.

O Estudo 1899 foi um estudo aleatorizado, com avaliação cega, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes por dia) vs. suspensão de fluconazol (400 mg uma vez por dia) ou solução oral de itraconazol (200 mg duas vezes por dia) em doentes com neutropenia que estavam a receber quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas. A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente, durante o período de tratamento. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 100 dias após a aleatorização. Os novos diagnósticos de leucemia mieloide aguda foram as situações subjacentes mais frequentes (435/602, [72 %]). A duração média da terapêutica foi de 29 dias para o posaconazol e 25 dias para o fluconazol/itraconazol.

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infeção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 5 e 6. Surgiram menos infeções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

Tabela 5. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a	Valor de P
Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis			
Período em tratamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038

Período de tempo fixo ^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

Tabela 6. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a
Proporção (%) de doentes com Aspergilose comprovada/provável		
Período em tratamento ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Período de tempo fixo ^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização a última dose do medicamento experimental mais 7 dias; no Estudo 316 corresponde ao período desde a primeira dose à última dose administrada do medicamento experimental mais 7 dias.

c: No Estudo 1899 corresponde ao período desde a aleatorização até 100 dias após a aleatorização; no Estudo 316 corresponde ao período desde o dia da linha de base até 111 dias após a linha de base.

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

No Estudo 1899 foi observada uma diminuição significativa na mortalidade por todas as causas favorável ao posaconazol [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) p=0,048]. Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevivência até ao dia 100 após a aleatorização foi significativamente maior para os doentes a receber posaconazol; este benefício na sobrevivência foi demonstrado quando a análise considerou todas as causas de morte (P=0,0354), bem como as mortes relacionadas com IFIs (P=0,0209).

No Estudo 316, a mortalidade global foi semelhante (POS, 25%; FLU, 28%); no entanto, a proporção de mortes relacionadas com IFIs foi significativamente menor no grupo POS (4/301) comparado com o grupo FLU (12/299; P=0,0413).

População pediátrica

Não pode ser feita uma recomendação posológica de posaconazol suspensão oral em doentes pediátricos. No entanto, a segurança e eficácia de outras formulações de posaconazol (posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente; posaconazol concentrado para solução para perfusão) foi estabelecida em doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade. Consultar o RCM destas formulações para mais informações.

Avaliação eletrocardiográfica

Obtiveram-se múltiplos ECGs sincronizados ao longo de um período de 12 horas, antes e durante a administração de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes por dia, concomitantemente com refeições de alto teor lipídico), em 173 voluntários saudáveis do sexo masculino e feminino, com idades compreendidas entre os 18 e os 85 anos. Não se observaram alterações clinicamente relevantes no intervalo QTc médio (Fridericia), relativamente aos valores basais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O posaconazol apresenta uma absorção com uma mediana de t_{max} correspondente a 3 horas (doentes alimentados). A farmacocinética de posaconazol é linear após a administração de uma dose única e de doses múltiplas de até 800 mg, quando administradas concomitantemente com uma refeição de alto teor lipídico. Não se observaram quaisquer aumentos adicionais do nível de exposição quando se administraram doses superiores a 800 mg por dia em doentes e voluntários saudáveis. No estado de jejum, a AUC aumentou menos em proporção à dose administrada acima das 200 mg. Nos voluntários saudáveis em condições de jejum, a divisão da dose diária total (800 mg) em 200 mg quatro vezes por dia, comparativamente com 400 mg duas vezes por dia, demonstrou produzir um aumento da exposição de posaconazol em 2,6 vezes.

Efeitos dos alimentos sobre a absorção oral em voluntários saudáveis

A absorção de posaconazol foi aumentada significativamente quando se administrou 400 mg de posaconazol (uma vez por dia) durante ou imediatamente após uma refeição de alto teor lipídico (~ 50 gramas de lípidos) em comparação com a administração antes da refeição, com um aumento da C_{max} e AUC de aproximadamente 330% e 360%, respetivamente. A AUC do posaconazol é: 4 vezes superior quando administrado com uma refeição de alto teor lipídico (~ 50 gramas de lípidos) e cerca de 2,6 vezes superior quando administrado durante uma refeição não lipídica ou suplemento nutricional (14 gramas de lípidos), comparativamente à obtida no estado de jejum (ver secções 4.2 e 4.5).

Distribuição

O posaconazol é absorvido e eliminado lentamente, com um grande volume de distribuição aparente (1.774 litros) e apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98%), predominantemente à albumina sérica.

Biotransformação

O posaconazol não possui quaisquer metabolitos circulantes major e é pouco provável que as suas concentrações sejam alteradas pelos inibidores das enzimas do CYP450. Dos metabolitos circulantes, a maioria são conjugados de glucuronido de posaconazol, observando-se apenas pequenas quantidades de metabolitos oxidativos (mediados pelo CYP450). Os metabolitos excretados na urina e nas fezes perfazem aproximadamente 17% da dose radiomarcada administrada.

Eliminação

O posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma semivida ($t_{1/2}$) de 35 horas (limites de 20 a 66 horas). Após a administração de ^{14}C -posaconazol, a radioatividade foi predominantemente recuperada nas fezes (77% da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação minor, sendo 14% da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2% da dose radiomarcada corresponde ao composto original). O estado estacionário é atingido 7 a 10 dias após a administração de dose múltipla.

Farmacocinética em populações especiais

Crianças (< 18 anos)

Após a administração de 800 mg por dia de posaconazol sob a forma de dose repartida para tratamento de infeções fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas médias no vale obtidas em

12 doentes com idades entre os 8 – 17 anos de idade (776 ng/ml) foram semelhantes às concentrações obtidas em 194 doentes com idades compreendidas entre os 18 – 64 anos de idade (817 ng/ml). Igualmente, em estudos de profilaxia, a concentração média de posaconazol no estado estacionário (C_{med}) foi comparável entre dez adolescentes (13-17 anos de idade) com a C_{med} alcançada em adultos (≥ 18 anos de idade). Num estudo com 136 doentes neutropénicos pediátricos, dos 11 meses aos 17 anos, tratados com posaconazol suspensão oral em doses até 18 mg/kg/dia divididas em três vezes por dia, aproximadamente 50% atingiu o objetivo previamente definido (Dia 7 C_{med} entre 500 ng/ml-2.500 ng/ml). De uma forma geral, a exposição foi tendencialmente maior em doentes mais velhos (7 a <18 anos) relativamente a doentes mais jovens (2 a <7 anos).

Sexo

A farmacocinética do posaconazol é semelhante no homem e na mulher.

Idosos

Observou-se um aumento da C_{max} (26%) e da AUC (29%) nos doentes idosos (24 doentes ≥ 65 anos de idade) quando comparados com os doentes mais jovens (24 doentes dos 18 aos 45 anos de idade). No entanto, em estudos clínicos de eficácia, o perfil de segurança do posaconazol entre jovens e idosos foi semelhante.

Raça

Registou-se uma ligeira redução (16%) na AUC e na C_{max} de posaconazol suspensão oral nos indivíduos de raça negra, quando comparados com os indivíduos caucasianos. O perfil de segurança de posaconazol nos doentes de raça negra foi, contudo, semelhante ao perfil de segurança nos doentes caucasianos.

Peso

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indicam que a depuração de posaconazol está relacionada com o peso. Em doentes com peso > 120 kg a C_{med} está diminuída em 25 % e em doentes com peso < 50 kg a C_{med} está aumentada em 19 %.

Sugere-se pois, que se faça uma monitorização apertada para o aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg.

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única de posaconazol suspensão oral, não se observou qualquer efeito do compromisso renal ligeiro e moderado ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) sobre a farmacocinética de posaconazol; consequentemente, não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Nos indivíduos com compromisso renal grave ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), a AUC de posaconazol apresentou valores de grande variabilidade [$> 96\%$ CV (coeficiente de variância)] quando comparada com outros grupos com alterações renais [$< 40\%$ CV]. Contudo, uma vez que posaconazol não sofre uma eliminação renal significativa, não se antecipa qualquer efeito do compromisso renal grave sobre a farmacocinética de posaconazol, nem se recomenda qualquer ajuste posológico. O posaconazol não é removido por hemodiálise.

Compromisso hepático

Após uma dose única oral de 400 mg de posaconazol suspensão oral em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) (seis por grupo), a AUC média foi 1,3 a 1,6 vezes superior à obtida em indivíduos do grupo de controlo emparelhados com função hepática normal. As concentrações das frações livres não foram determinadas e não se pode excluir que há um maior aumento na exposição da fração livre de posaconazol do que o aumento de 60% observado na AUC total. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) foi prolongada aproximadamente de 27 horas para ~43 horas nos respetivos grupos. Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave, mas é aconselhada precaução devido ao potencial para o aumento da exposição plasmática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tal como o observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, registaram-se efeitos relacionados com a inibição da síntese da hormona esteroide nos estudos sobre toxicidade de dose repetida realizados com posaconazol. Foram observados efeitos de supressão suprarrenal nos estudos sobre toxicidade no rato e no cão, com exposições iguais ou superiores às obtidas com as doses terapêuticas nos seres humanos.

Registou-se fosfolipidose neuronal nos cães tratados durante um período ≥ 3 meses, com exposições sistêmicas menores que as obtidas com as doses terapêuticas humanas. Esta situação não foi observada nos macacos tratados durante um período de um ano. Nos estudos sobre neurotoxicidade, com a duração de doze meses, realizados no cão e no macaco, não se observaram quaisquer efeitos funcionais sobre os sistemas nervosos central ou periférico, com exposições sistêmicas superiores às obtidas terapêuticamente.

Observou-se fosfolipidose pulmonar, responsável por dilatação e obstrução dos alvéolos, no estudo de 2 anos realizado no rato. Estas observações não são necessariamente indicativas de um potencial para alterações funcionais no homem.

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado no macaco, com exposições sistêmicas 4,6 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas no homem. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado no rato, com uma exposição sistémica 1,4 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observou-se aumento das pressões sistólica e arterial (até 29 mm-Hg) em ratos e macacos cujas exposições sistêmicas foram 1,4 vezes e 4,6 vezes superiores, respetivamente, em relação às obtidas com doses terapêuticas em humanos.

Realizaram-se estudos sobre reprodução e sobre desenvolvimento peri e pós-natal, no rato. Com exposições menores que as obtidas com as doses terapêuticas no homem, posaconazol provocou alterações esqueléticas e malformações, distocia, prolongamento do período de gestação, redução do tamanho médio da ninhada e da viabilidade pós-natal. No coelho, posaconazol revelou ser embriotóxico com exposições superiores às obtidas com doses terapêuticas. Tal como observado com outros agentes antifúngicos dos azóis, estes efeitos sobre a reprodução foram considerados como sendo devidos a um efeito sobre a esteroidogénese relacionado com o tratamento.

O posaconazol não revelou genotoxicidade nos estudos in vitro e in vivo. Os estudos de carcinogenicidade não revelaram riscos especiais para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxiestearato de macrogol-glicerol

Citrato de sódio di-hidratado

Ácido cítrico mono-hidratado

Emulsão de simeticone (contendo polidimetil-siloxane, triestearato de polietilenoglicol sorbitano, metilcelulose, sílica gel, estearato de polietilenoglicol, ácido sórbico [E200], ácido benzoico [E210] e ácido sulfúrico [E513])

Goma xantana (E415)

Benzoato de sódio (E211)

Glucose líquida

Glicerol (E422)

Dióxido de titânio (E171)

Aroma de morango (contendo propilenoglicol)

Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

Após a primeira abertura da embalagem: 30 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O acondicionamento imediato é um frasco de vidro âmbar (Tipo III) fechado com uma cápsula de fecho resistente à abertura por crianças e à prova de violação de polipropileno. O frasco cheio e selado é acondicionado numa embalagem exterior juntamente com uma colher graduada de poliestireno (2,5 ml e 5 ml) para dispensa e administração da suspensão.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1380/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de julho de 2019

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

O Folheto Informativo impresso deste medicamento tem que indicar o nome e morada do fabricante responsável pela libertação de lote para o lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensão oral
posaconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 40 mg de posaconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém glucose, benzoato de sódio (E211), ácido benzoico (E210) e propilenoglicol (E1520).
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral.
105 ml
Colher de medição

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A suspensão oral e os comprimidos de posaconazol NÃO são intercambiáveis.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Eliminar 30 dias após a abertura.
Data da abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1380/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Posaconazole AHCL

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensão oral
posaconazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 40 mg de posaconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém glucose, benzoato de sódio (E211), ácido benzoico (E210) e propilenoglicol (E1520).
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral

105 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA
DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Eliminar 30 dias após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1380/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensão oral posaconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Posaconazole AHCL e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Posaconazole AHCL
3. Como tomar Posaconazole AHCL
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Posaconazole AHCL
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Posaconazole AHCL e para que é utilizado

Posaconazole AHCL contém um medicamento chamado posaconazol. Pertence a um grupo de medicamentos denominados “antifúngicos”. Posaconazole AHCL é utilizado para prevenir e tratar diferentes infeções causadas por fungos.

O medicamento atua por eliminação ou interrupção do desenvolvimento de alguns tipos de fungos que podem causar infeções.

Posaconazole AHCL pode ser utilizado em adultos no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas quando outros medicamentos antifúngicos não resultaram ou quando teve que interromper o tratamento com estes medicamentos:

- infeções causadas por fungos da família do *Aspergillus*, que não melhoraram durante o tratamento com os medicamentos antifúngicos anfotericina B ou itraconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos da família do *Fusarium*, que não melhoraram durante o tratamento com anfotericina B, ou quando o tratamento com anfotericina B teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos que provocam as doenças conhecidas como “cromblastomicose” e “micetoma”, que não melhoraram durante o tratamento com itraconazol, ou quando o tratamento com itraconazol teve que ser interrompido;
- infeções causadas por um fungo denominado *Coccidioides*, que não melhoraram durante o tratamento com um ou mais dos medicamentos anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido;
- infeções na zona da boca ou garganta (conhecidas como “sapinhos”) causadas por fungos denominados *Candida*, que não foram tratadas previamente.

Posaconazole AHCL pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

- doentes cujo sistema imunitário possa estar enfraquecido devido a quimioterapia para “leucemia mieloide aguda” (LMA) ou “síndromes mielodisplásticas” (SMD)
- doentes a tomar “doses elevadas de terapêutica imunossupressora” após “transplante de células estaminais hematopoiéticas” (TCEH).

2. O que precisa de saber antes de tomar Posaconazole AHCL

Não tome Posaconazole AHCL:

- se tem alergia ao posaconazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a tomar terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina, quinidina, algum medicamento contendo “alcalóides ergotamínicos” tais como a ergotamina ou dihidroergotamina, ou “estatinas” tais como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina.
- se começou agora a tomar venetoclax ou se a sua dose de venetoclax está progressivamente a ser aumentada para o tratamento de leucemia linfocítica crónica (CLL).

Não tome Posaconazole AHCL se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Posaconazole AHCL.

Consulte em baixo a secção "Outros medicamentos e Posaconazole AHCL" para mais informação, incluindo informação sobre outros medicamentos que podem interagir com Posaconazole AHCL.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Posaconazole AHCL

- se alguma vez sofreu uma reação alérgica a outro medicamento antifúngico como cetoconazol, fluconazol, itraconazol ou voriconazol.
- se sofre ou sofreu de quaisquer problemas hepáticos (no fígado). Pode necessitar que sejam efetuados testes ao sangue enquanto estiver a tomar Posaconazole AHCL.
- se desenvolver diarreia grave ou vômitos, uma vez que estas situações podem limitar a eficácia deste medicamento.
- se tem um registo alterado de ritmo cardíaco (ECG) que revele um problema chamado intervalo QTc longo.
- se tem uma fraqueza do músculo cardíaco ou insuficiência cardíaca.
- se tem um batimento cardíaco muito lento.
- se sofre de qualquer perturbação do ritmo cardíaco.
- se sofre de qualquer problema com os níveis de potássio, magnésio ou cálcio no seu sangue.
- se está a tomar vincristina, vinblastina ou outro “alcaloide da vinca” (medicamentos utilizados para tratar o cancro).
- está a tomar venetoclax (um medicamento utilizado para tratar o cancro).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Posaconazole AHCL.

Caso desenvolva diarreia grave ou vômitos (enjoo) enquanto toma Posaconazole AHCL, fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, pois isso pode impedir que o medicamento atue corretamente. Consulte a secção 4 para mais informação.

Crianças

A solução oral de Posaconazole AHCL não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (17 anos de idade ou mais novos).

Outros medicamentos e Posaconazole AHCL

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Posaconazole AHCL se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estômago)
- pimozida (utilizada para tratar sintomas do síndrome de Tourette e doenças mentais)
- halofantrina (utilizada para tratar malária)
- quinidina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anómalos).

Posaconazole AHCL pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar alterações muito graves do seu ritmo cardíaco.

- quaisquer medicamentos que contenham “alcalóides ergotamínicos” como a ergotamina ou dihidroergotamina, utilizadas no tratamento da enxaqueca. Posaconazole AHCL pode aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue, o que pode provocar uma redução grave do fluxo sanguíneo para os seus dedos das mãos ou dos pés, causando danos.
- “estatinas”, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina, utilizadas no tratamento de colesterol elevado.
- venetoclax quando utilizado no início do tratamento de um tipo de cancro, leucemia linfocítica crónica (CLL).

Não tome Posaconazole AHCL se alguma das situações referidas acima se aplica a si. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Posaconazole AHCL.

Outros medicamentos

Verifique a lista acima fornecida de medicamentos que não podem ser tomados enquanto estiver a tomar Posaconazole AHCL. Para além dos medicamentos mencionados em cima, existem outros em que o risco de alterações do ritmo cardíaco pode ser maior quando são administrados com Posaconazole AHCL. Por favor, certifique-se que informa o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar (de prescrição médica obrigatória ou não).

Alguns medicamentos poderão aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Posaconazole AHCL através do aumento da quantidade de Posaconazole AHCL no sangue.

Os seguintes medicamentos podem diminuir a eficácia de Posaconazole AHCL pela diminuição da quantidade de Posaconazole AHCL no sangue:

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona (utilizado para tratar ou prevenir convulsões).
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.
- medicamentos utilizados para diminuir a acidez do estômago, tais como cimetidina e ranitidina ou omeprazol e medicamentos semelhantes denominados inibidores da bomba de protões.

Posaconazole AHCL pode possivelmente aumentar o risco de efeitos indesejáveis de alguns outros medicamentos através do aumento da quantidade destes medicamentos no sangue. Estes medicamentos incluem:

- vincristina, vinblastina e outros “alcalóides da vinca” (utilizados no tratamento do cancro)
- venetoclax (utilizado para tratar o cancro)
- ciclosporina (utilizada durante ou após transplante)
- tacrolimus e sirolimus (utilizados durante ou após transplante)
- rifabutina (utilizada para tratar determinadas infeções)
- medicamentos utilizados para tratar o VIH, denominados inibidores da protease (incluindo lopinavir e atazanavir que são administrados com ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam e outras “benzodiazepinas” (utilizados como sedativos ou relaxante musculares)
- diltiazem, verapamilo, nifedipina, nisoldipina e outros medicamentos denominados bloqueadores dos canais de cálcio (utilizados para tratar a hipertensão arterial)
- digoxina (utilizada para tratar a insuficiência cardíaca)
- glipizida ou outras “sulfonilureias” (utilizadas para tratar os níveis elevados de açúcar no sangue).
- ácido all-trans retinoico (ATRA), também chamado tretinoína (utilizado para tratar alguns cancros do sangue).

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Posaconazole AHCL.

Posaconazole AHCL com alimentos e bebidas

Para melhorar a absorção de posaconazol, sempre que possível deve ser tomado durante ou imediatamente após ingerir alimentos ou uma bebida nutricional (ver secção 3 “Como tomar Posaconazole AHCL”). Não existe informação sobre o efeito do álcool no posaconazol.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico antes de começar a tomar Posaconazole AHCL. Não tome Posaconazole AHCL durante a gravidez, exceto se indicado pelo seu médico assistente.

Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Posaconazole AHCL. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide durante o tratamento com Posaconazole AHCL.

Não amamente enquanto tomar Posaconazole AHCL, uma vez que pequenas quantidades de medicamento poderão passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas, sonolência ou ter visão turva durante o tratamento com Posaconazole AHCL, o que pode interferir com a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de ferramentas ou máquinas. Caso aconteça, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas e contacte o seu médico.

Posaconazole AHCL contém glucose

Posaconazole AHCL contém aproximadamente 1,75 g de glucose em 5 ml de suspensão. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Posaconazole AHCL contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml de suspensão, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Posaconazole AHCL contém propilenoglicol

Este medicamento contém até 5,2 mg de propilenoglicol (E1520) por 5 ml de suspensão.

Posaconazole AHCL contém benzoato de sódio

Este medicamento contém 11,4 mg de benzoato de sódio (E211) em cada 5 ml de suspensão.

Posaconazole AHCL contém ácido benzoico

Este medicamento contém até 0,114 mg de ácido benzoico (E210) em cada 5 ml de suspensão.

3. Como tomar Posaconazole AHCL

Não troque entre a suspensão oral de posaconazole e comprimidos de posaconazol ou suspensão oral gastrorresistente de posaconazol sem falar com o seu médico ou farmacêutico, pois isso pode resultar em falta de eficácia ou num risco aumentado de reações adversas.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico vigiará a sua resposta e o seu estado clínico, por forma a determinar durante quanto tempo necessitará de tomar Posaconazole AHCL e se será necessária qualquer alteração na sua dose diária.

A tabela em baixo mostra a dose recomendada e duração do tratamento que dependem do tipo de infeção que tem e pode ser adaptada individualmente para si pelo seu médico. Não adapte a sua dose nem altere o regime de tratamento sem falar com o seu médico.

Sempre que possível deve tomar posaconazol durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos ou de uma bebida nutricional.

Indicação	Dose e duração do tratamento recomendadas
Tratamento de Infeções Fúngicas refratárias (<i>Aspergilose invasiva</i> , <i>Fusariose</i> , <i>Cromoblastomicose/Miocetoma</i> , <i>Coccidiomicose</i>)	A dose recomendada é 200 mg (uma colher de 5 ml) tomada quatro vezes por dia. Em alternativa, se recomendado pelo médico, pode tomar 400 mg (duas colheres de 5 ml) duas vezes por dia, de forma a que consiga tomar as duas doses durante ou após ingerir alimentos ou uma bebida nutricional.
Primeiro tratamento de Candidíase	No primeiro dia de tratamento tome 200 mg (uma colher cheia de 5 ml) uma vez. Após o primeiro dia, tome 100 mg (2,5 ml) uma vez por dia.
Prevenção de Infeções Fúngicas graves	Tome 200 mg (uma colher cheia de 5 ml) três vezes por dia.

Se tomar mais Posaconazole AHCL do que deveria

Caso considere ter tomado uma quantidade excessiva de Posaconazole AHCL, contacte imediatamente o seu médico ou profissional de saúde.

Caso se tenha esquecido de tomar Posaconazole AHCL

Caso tenha omitido uma dose, tome-a logo que se lembrar e prossiga o tratamento como recomendado. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, tome essa dose na altura devida. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha alguma dúvida sobre a utilização deste medicamento, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- náusea ou vômito (sentir-se ou estar enjoado), diarreia
- sinais de problemas do fígado, que incluem coloração amarela da pele ou da parte branca dos olhos, urina anormalmente escura ou fezes claras, mal estar sem motivo aparente, problemas de estômago, perda de apetite ou cansaço ou fraqueza anormais, aumento das enzimas hepáticas revelado nas análises ao sangue
- reação alérgica

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formigueiro, comichão, picada ou ardor
- dor de cabeça
- níveis de potássio baixos – revelados nas análises ao sangue

- níveis de magnésio baixos – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)
- redução dos “neutrófilos” um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infeções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção cutânea
- comichão
- obstipação
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina nas análises ao sangue
- nível de plaquetas baixo (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível de “leucócitos” baixo, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infeções
- nível de “eosinófilos” elevado, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco
- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa
- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigénio ao baço (enfarte esplénico) – pode causar dor aguda no estômago
- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue
- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopécia)
- úlceras na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral
- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade de dormir (insónia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido

- dificuldade em respirar
- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômitos, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- pneumonia – sinais incluem falta de ar e produção de expectoração sem cor
- pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos pulmonares (hipertensão pulmonar) o que pode causar danos graves nos seus pulmões e coração
- problemas sanguíneos como por exemplo alterações da coagulação do sangue ou hemorragia prolongada
- reações alérgicas graves, incluindo erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele
- problemas mentais tais como ouvir vozes ou ver coisas que não existem
- desmaio
- problemas no pensamento ou na fala, tremor anormal, especialmente nas mãos, que não consegue controlar
- acidente vascular cerebral – sinais incluem dor, fraqueza, dormência ou formiguelo nos braços ou nas pernas
- um ponto sem visibilidade ou negro no campo visual
- insuficiência do coração ou ataque de coração que pode levar a paragem cardíaca e morte, - perturbações do ritmo cardíaco, com morte súbita
- coágulos de sangue nas pernas (trombose venosa profunda) – sinais incluem dor intensa ou inchaço nas pernas
- coágulos de sangue nos pulmões (embolismo pulmonar) – sinais incluem falta de ar ou dor ao respirar
- hemorragia no estômago ou no intestino – sinais incluem vomitar sangue ou sangue nas fezes
- bloqueio do intestino (obstrução intestinal), especialmente do “íleo”. Este bloqueio irá impedir a passagem do conteúdo do intestino ao intestino grosso, que resulta normalmente em distensão abdominal, vômitos, prisão de ventre grave, perda de apetite e cólicas
- “síndrome urémica hemolítica” uma situação caracterizada pela destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) que pode acontecer com ou sem insuficiência renal
- “pancitopenia”, uma diminuição de todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) revelada nas análises ao sangue
- grandes manchas roxas na pele (purpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face ou língua
- depressão
- visão dupla
- dor no peito
- mau funcionamento das glândulas suprarrenais – pode provocar fraqueza, fadiga, perda de apetite, descoloração da pele
- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição
- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

- alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a toma de Posaconazole AHCL.

Alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a toma de Posaconazole AHCL. A frequência é desconhecida.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos adversos mencionados em cima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Posaconazole AHCL

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Se restou suspensão num frasco mais de quatro semanas após este ter sido aberto pela primeira vez, não deverá tomá-la. Por favor, devolva o frasco contendo qualquer suspensão remanescente ao seu farmacêutico.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Posaconazole AHCL

- A substância ativa é o posaconazol. Cada mililitro de suspensão oral contém 40 miligramas de posaconazol.
- Os outros componentes da suspensão são hidroxiestearato de macrogol-glicerol, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, emulsão de simeticone (contendo polidimetil-siloxane, triestearato de polietilenoglicol sorbitano, metilcelulose, sílica gel, estearato de polietilenoglicol, ácido sórbico [E200], ácido benzoico [E210] e ácido sulfúrico [E513]), goma xantana (E415), benzoato de sódio (E211), glucose líquida, glicerol (E422), dióxido de titânio (E171), aroma de morango (contendo propilenoglicol) e água purificada.

Qual o aspeto de Posaconazole AHCL e conteúdo da embalagem

Posaconazole AHCL é uma suspensão oral fluida, de cor branca a esbranquiçada, acondicionada num frasco de vidro âmbar. Cada frasco é fornecido com uma colher doseadora, para medição das doses de 2,5 ml e 5 ml da suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

08040 Barcelona
Espanha

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.