

**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.

Pentru administrare în tratamentul primar al aspergilozei invazive, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă și pentru comprimate gastrorezistente.

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

### **Non-interschimbabilitatea dintre Noxafil suspensie orală și Noxafil comprimate sau Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală**

Noxafil suspensie orală este indicat numai pentru populația adultă ( $\geq 18$  ani). O altă formulare (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) este disponibilă pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani.

Suspensia orală și comprimatul sau suspensia orală și pulberea gastrorezistentă și solventul pentru suspensie orală nu trebuie utilizate unul în locul celuilalt din cauza diferențelor 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.

#### Doze

Noxafil este disponibil și sub formă de comprimat gastrorezistent de 100 mg, 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Comprimatele Noxafil determină, în general, expuneri plasmatice mai mari la medicament decât Noxafil suspensie orală, atât în cazul administrării cu alimente, cât și în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, față de suspensia orală, comprimatele reprezintă formularea preferată pentru optimizarea concentrațiilor plasmatice.

Doza recomandată este prezentată în Tabelul 1.

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

| <b>Indicație</b>   | <b>Doza și durata tratamentului</b><br>(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.<br>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.<br>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. |

| <b>Indicație</b>                         | <b>Doza și durata tratamentului</b><br>(vezi pct. 5.2)   |
|--|--|
| 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 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 posaconazolului suspensie orală nu au fost stabilite la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Două alte formulări cu administrare orală, Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil comprimate, sunt disponibile pentru copii și adolescenți.

### 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 plasmatică ale acestor medicamente, cu alungirea consecutivă a intervalului QTc și apariția, în cazuri rare, a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Hipersensibilitate

Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucișată între posaconazol și alte antifungice de tip azol. Utilizarea posaconazolului 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 posaconazol, 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 posaconazol.

##### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Posaconazolul 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). Posaconazolul 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).

#### Toxicitatea venetoclaxului

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

#### Antibioticele de tipul 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*

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

### *Antagoniști ai receptorilor $H_2$ și inhibitori ai pompei de protoni*

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

### *Alimente*

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

### Efectele posaconazolului asupra altor medicamente

Posaconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4. Administrarea concomitentă de posaconazol și substanțe substrat ale CYP3A4 poate duce la creșteri foarte mari ale expunerii la substanțe substrat ale CYP3A4, cum este exemplificat mai jos pentru tacrolimus, sirolimus, atazanavir și midazolam. Se recomandă precauție în timpul utilizării concomitente a posaconazolului cu substanțe substrat ale CYP3A4, administrate intravenos, și poate fi necesară reducerea dozei acestora. Dacă posaconazolul este utilizat concomitent cu substanțe substrat ale CYP3A4, administrate pe cale orală, și pentru care creșterea concentrațiilor plasmatice poate fi asociată cu reacții adverse inacceptabile, concentrațiile plasmatice ale substanței substrat a CYP3A4 și/sau reacțiile adverse trebuie monitorizate atent, iar doza ajustată în consecință. Câteva dintre studiile de interacțiune au fost efectuate la voluntari sănătoși la care s-a obținut o expunere mai mare la posaconazol comparativ cu pacienții la care s-a administrat aceeași doză. Este posibil ca efectul posaconazolului asupra substanțelor substrat ale CYP3A4 la pacienți să fie ceva mai mic decât cel observat la voluntarii sănătoși și este de așteptat să difere între pacienți datorită expunerii lor diferite la posaconazol. Efectul administrării concomitente de posaconazol asupra concentrațiilor plasmatice ale substanțelor substrat ale CYP3A4, poate de asemenea să fie diferit la același pacient, dacă posaconazolul nu este administrat într-un mod strict standardizat în timpul meselor, având în vedere efectul important al alimentelor asupra expunerii la posaconazol (vezi pct. 5.2).

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

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

#### *Alcaloizi din vinca*

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatice ale alcaloizilor din vinca, ceea ce poate conduce la neurotoxicitate și alte reacții adverse grave. Prin urmare, administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienților carora 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 apărea 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 plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării în asociere și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată, dacă este necesar.

#### *Inhibitorii proteazei HIV*

Deoarece inhibitorii proteazei HIV sunt substanțe substrat ale CYP3A4 este de așteptat ca posaconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) și atazanavir (300 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecții 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 plasmatice de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția reacțiilor adverse și a toxicității legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanțe substrat ale CYP3A4.

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

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

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

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

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

#### *Digoxină*

Administrarea altor azoli a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, 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.

#### *Acid all-trans-retinoic (AATR) sau tretinoin*

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

#### *Venetoclax*

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

A se consulta RCP pentru venetoclax.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Posaconazolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

Posaconazolul se excretă în lapte la femelele de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiată excreția posaconazolului în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă la inițierea tratamentului cu posaconazol.

#### Fertilitatea

Posaconazolul nu a avut efect asupra fertilității la șobolanii masculi la doze de până la 180 mg/kg (de 1,7 ori mai mare decât schema de tratament cu 400 mg de două ori pe zi, bazat pe concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru la voluntarii sănătoși) sau la șobolanii femele la o doză de 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

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au inclus greață, vărsături, diaree, febră și creșterea bilirubinei.

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

|  |  |
|--|--|
| <b>Tulburări gastrointestinale</b><br>Foarte frecvente:<br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:         | greață<br>vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație, disconfort la nivelul zonei anorectale<br>pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal<br>hemoragii gastrointestinale, ileus   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                  | creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT)<br>leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestatică, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice<br>insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:           | erupție cutanată tranzitorie, prurit<br>ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii<br>sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară  |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b><br>Mai puțin frecvente:                        | durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                 | insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine<br>acidoză tubulară renală, nefrită interstițială   |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                            | tulburări menstruale<br>durere la nivelul sânelor  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare: | pirexie (febră), astenie, fatigabilitate<br>edem, durere, frisoane, stare de rău, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei<br>edem lingual, edem facial   |
| <b>Investigații diagnostice</b><br>Mai puțin frecvente:  | modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală   |

\* Pe baza reacțiilor adverse observate pentru suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

§ Vezi pct. 4.4.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări hepatobiliare*

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

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel 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.

Sunt disponibile următoarele date *in vitro*, dar semnificația clinică a acestora nu este cunoscută. Într-un studiu de supraveghere a > 3000 izolate clinice de mucegai, din perioada 2010-2018, 90% din fungii non-*Aspergillus* au prezentat *in vitro* următoarea concentrație minimă inhibitorie (CMI): specii de *Mucorales* (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l și *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

#### Rezistență

În clinică s-au identificat sușe cu susceptibilitate scăzută la posaconazol. Mecanismul principal de rezistență este acela de achiziție a unei substituții la nivelul proteinei țintă, CYP51.

#### Valori limită epidemiologice (ECOFF) pentru specii de *Aspergillus*.

Valorile ECOFF pentru posaconazol, diferențiind populația de tip sălbatic de tulpinile cu rezistență dobândită, au fost determinate prin metoda EUCAST.

Valori ECOFF conform EUCAST:

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

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

### Valori critice

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

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

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

### Asocierea cu alte antifungice

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

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

S-a observat o corelație între expunerea totală la medicament raportată la CMI (ASC/CMI) și rezultatul clinic. Raportul critic la subiecții cu infecție cu *Aspergillus* a fost ~200. La pacienții infectați cu *Aspergillus* este deosebit de important să se asigure realizarea concentrațiilor 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 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

|  | <b>Posaconazol suspensie orală</b> | <b>Grup de control extern</b> |
|--|------------------------------------|-------------------------------|
| Răspuns global   | 45/107 (42%)                       | 22/86 (26%)                   |
| <b>Rata de succes pe specii</b><br>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 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

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

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

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

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

<sup>1</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 grefă contra gazdă (BGcG). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de incidența IFS dovedite/probabile la 16 săptămâni după randomizare, stabilită de un grup orb independent de experți externi. Un criteriu secundar cheie de evaluare a fost reprezentat de incidența IFS dovedite/probabile din timpul perioadei de tratament (de la prima la ultima doză de medicament + 7 zile). Majoritatea (377/600, [63%]) pacienților incluși aveau BGcG acută de grad 2 sau 3, ori cronică extinsă (195/600, [32,5%]) la debutul studiului. Durata medie de tratament a fost de 80 de zile în cazul posaconazolului și de 77 de zile în cazul fluconazolului.

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

În ambele studii de profilaxie, aspergiloza a fost cea mai frecventă suprainfecție. Vezi Tabelele 5 și 6 pentru rezultate din ambele studii. Au existat mai puține suprainfecții cu *Aspergillus* la pacienții care au primit profilaxie cu posaconazol comparativ cu pacienții din lotul de control.

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

| Studiu   | Posaconazol suspensie orală | Control <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.

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

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

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

d. Toți randomizați

e. Toți tratați

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

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

### Copii și adolescenți

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

### Evaluarea electrocardiografică

Numeroase ECG-uri s-au efectuat la momente de timp stabilite, timp de 12 ore înainte și în timpul administrării de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi, cu mese bogate în lipide) la 173 de voluntari sănătoși, bărbați și femei, cu vârsta cuprinsă între 18 și 85 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 ore (între 20 și 66 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 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 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*

La subiecții vârstnici (24 pacienți cu vârsta  $\geq 65$  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 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 populațional al posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de greutatea corporală. La pacienții > 120 kg,  $C_{med}$  este scăzută cu 25%, iar la pacienții < 50 kg,  $C_{med}$  este crescută cu 19%.

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

### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  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 ore la aproximativ 43 ore în grupurile respective. Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă, dar se recomandă precauție din cauza posibilității unei expuneri plasmatice mai mari.

## **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**

<{LL/AAAA}>

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. 4.2 și 5.1):

- Aspergiloză invazivă

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

- Aspergiloză invazivă la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienții 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 copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg și pacienți adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

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

Pentru 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 abordarea terapeutică a infecțiilor fungice sau în tratamentul de susținere al pacienților cu risc crescut la care posaconazolul este indicat în scop profilactic.

### 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.

#### Doze

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

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

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este recomandat pentru utilizarea pe cale orală la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, care au greutatea corporală de 40 kg sau mai puțin. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

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

| <b>Indicație</b>   | <b>Doza și durata tratamentului</b><br>(vezi pct. 5.2)  |
|--|---|
| Tratamentul aspergilozei invazive (numai pentru adulți)  | Doza de încărcare de 300 mg (trei comprimate de 100 mg sau 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (trei comprimate de 100 mg sau 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă) o dată pe zi. Fiecare doză de comprimat se poate administra fără legătură cu ingestia de alimente. Durata totală recomandată a tratamentului este de 6-12 săptămâni. Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea orală este adecvată atunci când este indicată clinic. |
| Infecții fungice sistemice (IFS) refractare/pacienți cu IFS și intoleranță la medicamentele din prima linie de terapie | Doza de încărcare de 300 mg (trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (trei comprimate de 100 mg) o dată pe zi. Fiecare doză se poate administra fără a ține cont de ingestia de alimente. Durata tratamentului se stabilește în funcție de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie și de răspunsul clinic.   |

| <b>Indicație</b>                         | <b>Doza și durata tratamentului</b><br>(vezi pct. 5.2)   |
|--|--|
| 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 posaconazolului nu au fost stabilite la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date clinice.

### 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, pimoziada, halofantrina sau chinidina, deoarece acest lucru poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu alungirea consecutivă a intervalului QTc și apariția, în cazuri rare, a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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



#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Hipersensibilitate

Nu există date disponibile privind sensibilitatea încrucișată între posaconazol și alte antifungice de tip azol. Utilizarea posaconazolului 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 posaconazol, 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 posaconazol.

##### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Posaconazolul 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). Posaconazolul 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).

#### Toxicitatea venetoclaxului

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

#### Antibioticele de tipul 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).

#### 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 inductorii similari (de exemplu rifampicină) 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 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.

#### *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 rabdomioliză (vezi pct. 4.3).

#### *Alcaloizi din vinca*

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile 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 carora

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 apărea 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 plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării în asociere și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată, dacă este necesar.

#### *Inhibitorii proteazei HIV*

Deoarece inhibitorii proteazei HIV sunt substanțe substrat ale CYP3A4 este de așteptat ca posaconazolul să crească concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente antiretrovirale. După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) și atazanavir (300 mg o dată pe zi), timp de 7 zile la subiecți sănătoși,  $C_{\max}$  și ASC ale atazanavirului au crescut în medie de 2,6 ori și respectiv 3,7 ori (între 1,2 și 26 ori). După administrarea concomitentă de posaconazol suspensie orală (400 mg de două ori pe zi) cu atazanavir și ritonavir (300 mg/100 mg o

dată pe zi), timp de 7 zile la 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 plasmatice de bilirubină. În timpul administrării concomitente cu posaconazol, se recomandă monitorizarea frecventă pentru apariția reacțiilor adverse și a toxicității legate de medicamentele antiretrovirale care sunt substanțe substrat ale CYP3A4.

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

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

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

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

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

#### *Digoxină*

Administrarea altor azoli a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, 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 glicizida a fost administrată în asociere cu posaconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții diabetici.

#### *Acid all-trans-retinoic (AATR) sau tretinoin*

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

#### *Venetoclax*

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

A se consulta RCP pentru venetoclax.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Posaconazolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

Posaconazolul se excretă în lapte la femelele de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiată excreția posaconazolului în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă la inițierea tratamentului cu posaconazol.

### Fertilitatea

Posaconazolul nu a avut efect asupra fertilității la șobolanii masculi la doze de până la 180 mg/kg (de 3,4 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg, bazat pe concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru la pacienți) sau la șobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (de 2,6 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg, bazat pe concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru la pacienți). 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

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

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au inclus greață, vărsături, diaree, febră și creșterea bilirubinei.

### Posaconazol comprimate

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de comprimat a fost evaluată la 104 voluntari sănătoși și 230 pacienți înscriși într-un studiu clinic privind profilaxia antifungică.

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și a posaconazolului sub formă de comprimat a fost evaluată la 288 pacienți înscriși într-un studiu clinic privind tratamentul aspergilozei, dintre care la 161 pacienți s-a administrat concentrat pentru soluție perfuzabilă și la 127 pacienți s-a administrat formularea sub formă de comprimat.

Formularea sub formă de comprimat a fost investigată doar la pacienți cu LMA și SMD și la cei cărora li s-a efectuat TCSH, cu risc de boală grefă-contra-gazdă (BGcG). Durata maximă a expunerii la formularea sub formă de comprimat a fost mai mică decât în cazul suspensiei orale. Expunerea plasmatică determinată de formularea sub formă de comprimat a fost mai mare decât cea observată în cazul suspensiei orale.

Siguranța administrării comprimatelor de posaconazol a fost evaluată la 230 pacienți înscriși în studiu clinic pivot. Pacienții au fost înscriși într-un studiu farmacocinetic și de siguranță non-comparativ, efectuat cu posaconazol comprimate administrate ca antifungic profilactic. Pacienții erau imunocompromiși și prezentau afecțiuni subiacente incluzând afecțiuni maligne hematologice, neutropenie postchimioterapie, BGcG și post-TCSH. Tratamentul cu posaconazol a fost administrat pe o perioadă medie de 28 zile. La 20 pacienți s-a administrat o doză zilnică de 200 mg, iar la 210 s-a administrat o doză zilnică de 300 mg (după dozare de două ori pe zi în Ziua 1 în fiecare cohortă).

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de comprimate și concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost investigată, de asemenea, într-un studiu controlat privind tratamentul aspergilozei invazive. Durata maximă a tratamentului aspergilozei invazive a fost similară cu cea studiată în cazul administrării suspensiei orale pentru tratamentul de salvare și a fost mai lungă decât în cazul administrării comprimatelor sau concentratului pentru soluție perfuzabilă în profilaxie.

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

|  |  |
|--|--|
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                       | tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee<br>hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită   |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b><br>Foarte frecvente:<br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:         | greață<br>vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație discomfort la nivelul zonei anorectale<br>pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal<br>hemoragii gastrointestinale, ileus  |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                  | creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT)<br>leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestatică, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice<br>insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:           | erupție cutanată tranzitorie, prurit<br>ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii<br>sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară  |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b><br>Mai puțin frecvente:                        | durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                 | insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine<br>acidoză tubulară renală, nefrită interstițială   |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                            | tulburări menstruale<br>durere la nivelul sânilor  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare: | pirexie (febră), astenie, fatigabilitate<br>edem, durere, frisoane, greață, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei<br>edem lingual, edem facial   |
| <b>Investigații diagnostice</b><br>Mai puțin frecvente:  | modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală   |

\* Pe baza reacțiilor adverse observate pentru suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

§ Vezi pct. 4.4.



## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Tulburări hepatobiliare

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

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel 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.

Sunt disponibile următoarele date *in vitro*, dar semnificația clinică a acestora nu este cunoscută.

Într-un studiu de supraveghere a > 3000 izolate clinice de mucegai, din perioada 2010-2018, 90% din fungii non-*Aspergillus* au prezentat *in vitro* următoarea concentrație minimă inhibitorie (CMI): specii de *Mucorales* (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l și *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

#### Rezistență

În clinică s-au identificat sușe cu susceptibilitate scăzută la posaconazol. Mecanismul principal de rezistență este acela de achiziție a unei substituții la nivelul proteinei țintă, CYP51.

#### Valori limită epidemiologice (ECOFF) pentru specii de *Aspergillus*.

Valorile ECOFF pentru posaconazol, diferențiind populația de tip sălbatic de tulpinile cu rezistență dobândită, au fost determinate prin metoda EUCAST.

Valori ECOFF conform EUCAST:

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

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

#### Valori critice

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

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

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

#### Asocierea cu alte antifungice

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

#### Experiența clinică

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

Siguranța și eficacitatea administrării posaconazolului pentru tratamentul pacienților cu aspergiloză invazivă au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, controlat (studiul 69), efectuat la 575 pacienți cu infecții fungice invazive dovedite, probabile sau posibile conform criteriilor EORTC/MSG.

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

În cadrul populației cu intenție de tratament (ITT) (toți subiecții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu), la 288 pacienți s-a administrat posaconazol și la 287 pacienți s-a administrat voriconazol. Setul populațional complet de analiză (FAS) este subsetul tuturor subiecților din populația ITT care au fost clasificați prin judecare independentă ca având aspergiloză invazivă dovedită sau probabilă: 163 subiecți în cazul administrării posaconazolului și 171 subiecți în cazul administrării voriconazolului. Mortalitatea de toate cauzele și răspunsul clinic global la aceste două tipuri populaționale sunt prezentate în Tabelul 3 și respectiv Tabelul 4.

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

| Populație                             | Posaconazol |           | Voriconazol |           | Diferență* (ÎI 95%) |
|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|---------------------|
|                                       | N           | n (%)     | N           | n (%)     |                     |
| Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 42 | 288         | 44 (15,3) | 287         | 59 (20,6) | -5,3% (-11,6 - 1,0) |
| Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 84 | 288         | 81 (28,1) | 287         | 88 (30,7) | -2,5% (-9,9 - 4,9)  |
| Mortalitatea în cadrul FAS la Ziua 42 | 163         | 31 (19,0) | 171         | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2 - 8,8)   |
| Mortalitatea în cadrul FAS la Ziua 84 | 163         | 56 (34,4) | 171         | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9 - 13,1)  |

\* Diferența în funcție de tratament ajustată pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de factorul de randomizare (risc de mortalitate/rezultat slab), utilizând grila de ponderare Cochran-Mantel-Haenszel.

**Tabel 4.** Studiu efectuat cu posaconazol pentru tratamentul aspergilozei invazive 1: răspunsul clinic global la Săptămâna 6 și Săptămâna 12, în cadrul populației FAS

| Populație   | Posaconazol |            | Voriconazol |            | Diferență* (ÎI 95%)  |
|---|-------------|------------|-------------|------------|----------------------|
|   | N           | Succes (%) | N           | Succes (%) |                      |
| Răspunsul clinic global în cadrul FAS la 6 săptămâni  | 163         | 73 (44,8)  | 171         | 78 (45,6)  | -0,6% (-11,2 - 10,1) |
| Răspunsul clinic global în cadrul FAS la 12 săptămâni | 163         | 69 (42,3)  | 171         | 79 (46,2)  | -3,4% (-13,9 - 7,1)  |

\* Răspunsul clinic global de succes a fost definit ca supraviețuirea cu un răspuns parțial sau complet Diferența în funcție de tratament ajustată pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de factorul de randomizare (risc de mortalitate/rezultat slab), utilizând grila de ponderare Cochran-Mantel-Haenszel.

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

În Tabelul 5 este prezentată o comparație a expunerii ( $C_{med}$ ) 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 5.** Analizele  $C_{med}$  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 <math>pC_{med}</math> (ng/ml)</b>                  | <b>Interval <math>C_{med}</math> (ng/ml)</b>      | <b>Interval <math>C_{med}</math> (ng/ml)</b>              | <b>Interval <math>C_{med}</math> (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   |
| <p><math>pC_{med}</math>: <math>C_{med}</math> previzionată<br/> <math>C_{med}</math> = concentrație medie măsurată la starea de echilibru<br/> *20 pacienți au primit 200 mg o dată pe zi (Ziua 1, 200 mg de două ori pe zi)</p> |  |   |   |  |

#### 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 pacienți tratați cu medicamente disponibile (cele menționate mai sus) în majoritatea cazurilor în același timp și în aceleași centre ca pacienții tratați cu posaconazol. Majoritatea cazurilor de aspergiloză au fost considerate refractare la tratamentul anterior în ambele grupuri, atât în cel cu posaconazol (88%) cât și în grupul de control extern (79%).

După cum se prezintă în Tabelul 6, s-a observat un răspuns pozitiv (rezoluție completă sau parțială) la sfârșitul tratamentului la 42% dintre pacienții tratați cu posaconazol comparativ cu 26% dintre pacienții din lotul de control extern. Cu toate acestea, acesta nu a fost un studiu randomizat, controlat, prospectiv și, prin urmare, toate comparațiile cu grupul de control extern trebuie evaluate cu precauție.

**Tabel 6.** Eficacitatea generală a posaconazolului 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 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 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.

<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 7 și 8 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 7.** 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 8.** 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

Există experiență limitată privind administrarea comprimatelor de posaconazol la copii și adolescenți.

Trei pacienți cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani au fost tratați cu posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimat 300 mg/zi (de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de o dată pe zi ulterior) în cadrul studiului privind tratamentul aspergilozei invazive.

Siguranța și eficacitatea posaconazolului (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți și de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

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

Nu sunt disponibile date.

#### Evaluarea electrocardiografică

Numeroase ECG-uri s-au efectuat la momente de timp stabilite, 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 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  $C_{max}$ ). Pe baza unui model farmacocinetic populațional, valoarea  $C_{med}$  a posaconazolului este crescută cu 20% atunci când este administrat împreună cu alimente comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

Concentrațiile plasmatiche de posaconazol după administrarea 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 ore (între 26 și 31 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

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului, concentrațiile posaconazolului la starea de echilibru au fost prezise la pacienții cărora li s-a administrat posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi, ulterior administrării dozei de două ori pe zi în Ziua 1, pentru tratamentul aspergilozei invazive și profilaxia infecțiilor fungice invazive.

**Tabel 9.** Valoarea mediană estimată în populație (a 10-a percentilă, a 90-a percentilă) pentru concentrațiile plasmatice ale posaconazolului la starea la echilibru, la pacienți după administrarea posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1)

| Schemă de tratament                   | Populație                         | $C_{\text{med}}$ (ng/ml) | $C_{\text{min}}$ (ng/ml) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Comprimat-(Repaus alimentar)          | Profilaxie                        | 1550<br>(874 - 2690)     | 1330<br>(667 - 2400)     |
|                                       | Tratamentul aspergilozei invazive | 1780<br>(879 - 3540)     | 1490<br>(663 - 3230)     |
| Concentrat pentru soluție perfuzabilă | Profilaxie                        | 1890<br>(1100 - 3150)    | 1500<br>(745 - 2660)     |
|                                       | Tratamentul aspergilozei invazive | 2240<br>(1230 - 4160)    | 1780<br>(874 - 3620)     |

Analiza farmacocinetică populațională a administrării posaconazolului la pacienți sugerează că rasa, sexul, insuficiența renală și boala (profilaxie sau tratament) nu au efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii posaconazolului.

### *Copii și adolescenți (< 18 ani)*

Există experiență limitată (n=3) privind administrarea 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 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 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*

Nu s-au observat diferențe globale privind siguranța între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri.

Modelul farmacocinetic populațional al posaconazolului sub formă de concentrat de pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de vârstă.  $C_{\text{med}}$  a



posaconazolului este, în general, comparabilă între pacienții tineri și cei vârstnici ( $\geq 65$  ani); cu toate acestea,  $C_{med}$  este crescută cu 11% la cei foarte vârstnici ( $\geq 80$  ani). Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților foarte vârstnici ( $\geq 80$  ani) pentru observarea evenimentelor adverse.

Farmacocinetica comprimatelor de posaconazol este comparabilă la subiecții tineri și vârstnici ( $\geq 65$  ani).

Diferențele farmacocinetice în funcție de vârstă nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Rasă*

Datele privind administrarea 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  $C_{max}$  a posaconazolului suspensie orală față de subiecții ce aparțin rasei caucaziene. Cu toate acestea, profilul de siguranță a posaconazolului a fost similar la subiecții din rasa neagră și caucaziană.

#### *Greutate*

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

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

#### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  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.

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 plasmatice 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 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 durata de 2 ani la șobolani s-au observat dilatarea și obstrucția alveolelor ca urmare a fosfolipidozei pulmonare. Aceste date nu indică neapărat un potențial de modificări funcționale la om.

Într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la maimuțe, cu concentrații plasmatice 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.

Într-un studiu non-clinic utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioada ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

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/policlorotrifluoretlenă 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**

<{LL/AAAA}>

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 (concentrat steril).

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. 4.2 și 5.1):

- Aspergiloză invazivă

Concentratul pentru soluție perfuzabilă Noxafil este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la pacienții adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- Aspergiloză invazivă la pacienții cu boală rezistentă la amfotericina B sau itraconazol sau la pacienții 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 adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- 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

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, suspensie orală 40 mg/ml și 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală). 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><br>(vezi pct. 5.2)   |
|--|--|
| Tratamentul aspergilozei invazive (numai pentru adulți)  | Doza de încărcare de 300 mg Noxafil (300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă sau trei comprimate de 100 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 300 mg (300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă sau trei comprimate de 100 mg) o dată pe zi. Fiecare doză de comprimat se poate administra fără legătură cu ingestia de alimente.<br>Durata totală recomandată a tratamentului este de 6-12 săptămâni. Trecerea de la administrarea intravenoasă la administrarea orală este adecvată atunci când este indicată clinic. |
| Infecții fungice sistemice (IFS) refractare/pacienți cu IFS și intoleranță la medicamentele din prima linie de terapie | <b>Adulți:</b><br>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.   |
|  | <b>Copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani:</b><br>Doza de încărcare de 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 6 mg/kg (până la maxim 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.  |

| <b>Indicație</b>                         | <b>Doza și durata tratamentului</b><br>(vezi pct. 5.2)   |
|--|--|
| Profilaxia infecțiilor fungice sistemice | <p><b>Adulți:</b><br/>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>.</p>   |
|  | <p><b>Copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani:</b><br/>Doza de încărcare de 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 6 mg/kg (până la maxim 300 mg) o dată pe zi. 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>.</p> |

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 plasmatice comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, dar nu sugerează necesitatea ajustării dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă precauție din cauza potențialului pentru expunere plasmatică crescută.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea posaconazolului nu au fost stabilite la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date clinice.

Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 2 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 vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hipersensibilitate

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

#### Toxicitate hepatică

Reacții hepatice (de exemplu creșteri 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 posaconazol, 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 posaconazol.



### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Posaconazolul 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). Posaconazolul 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 plasmatiche 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).

### Toxicitatea venetoclaxului

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

### Antibioticele de tipul 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 plasmatiche 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 plasmatiche de posaconazol pot crește în timp, la unii pacienți (vezi pct. 5.2).

### 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 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 plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică 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 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.

#### *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. Tratatamentul cu acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentrațiile plasmatică crescute au fost asociate cu rabdomioliză (vezi pct. 4.3).

#### *Alcaloizi din vinca*

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile 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 carora 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 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 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 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 plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării în asociere și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată, dacă este necesar.

#### *Inhibitorii proteazei HIV*

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

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

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

eliminarea 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.

*Acid all-trans-retinoic (AATR) sau tretinoin*

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

*Venetoclax*

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

A se consulta RCP pentru venetoclax.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Posaconazolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Posaconazolul se excretă în lapte la femelele de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiată excreția posaconazolului în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă la inițierea tratamentului cu posaconazol.

Fertilitatea

Posaconazolul nu a avut efect asupra fertilității la șobolanii masculi la doze de până la 180 mg/kg (expunere de 2,8 ori mai mare decât cea obținută cu doza de 300 mg administrată intravenos la om) sau la șobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (expunere de 3,4 ori mai mare decât cea obținută

cu doza de 300 mg administrată intravenos la pacienți). 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

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

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au inclus greață, vărsături, diaree, febră și creșterea bilirubinei.

##### Posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 72 voluntari sănătoși și 268 pacienți înscriși într-un studiu clinic privind profilaxia antifungică.

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și a posaconazolului sub formă de comprimat a fost evaluată la 288 pacienți înscriși într-un studiu clinic privind tratamentul aspergilozei, dintre care la 161 pacienți s-a administrat concentrat pentru soluție perfuzabilă și la 127 pacienți s-a administrat formularea sub formă de comprimat.

Posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost investigat doar la pacienți cu LMA și SMD și la cei cărora li s-a efectuat 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.

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%).

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de comprimate și concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost investigată, de asemenea, într-un studiu controlat privind tratamentul aspergilozei invazive. Durata maximă a tratamentului aspergilozei invazive a fost similară cu cea studiată în cazul administrării suspensiei orale pentru tratamentul de salvare și a fost mai lungă decât în cazul administrării comprimatelor sau concentratului pentru soluție perfuzabilă în profilaxie.

*Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 115 copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani pentru utilizarea în scop profilactic. Copiii și adolescenții imunocompromiși, cu neutropenie cunoscută sau anticipată, au fost expuși la posaconazol în doze de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg sau 6 mg/kg.

Reacțiile adverse raportate au fost, în general, în concordanță cu cele așteptate la o populație oncologică de copii și adolescenți care urmează tratament pentru o afecțiune malignă sau cu profilul de siguranță al posaconazolului la adulți.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (> 2%) în timpul tratamentului au fost creșterea valorilor alanin aminotransferazei (2,6%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (3,5%) și erupție cutanată tranzitorie (2,6%).

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

|  |   |
|--|---|
| <b>Tulburări oculare</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:  | vedere încețoșată, fotofobie, reducerea acuității vizuale<br>diplopie, scotoame   |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b><br>Rare:  | afectarea auzului   |
| <b>Tulburări cardiace</b><br>Mai puțin frecvente:<br><br>Rare:   | sindrom QT prelungit <sup>§</sup> , electrocardiogramă anormală <sup>§</sup> ,<br>palpitații, bradicardie, extrasistole supraventriculare,<br>tahicardie<br><br>torsada vârfurilor, moarte subită, tahicardie ventriculară, stop<br>cardio-respirator, insuficiență cardiacă, infarct miocardic   |
| <b>Tulburări vasculare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                      | hipertensiune arterială<br>hipotensiune arterială, tromboflebită, vasculită<br>embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă   |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b><br>Mai puțin frecvente:<br><br>Rare:                   | tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică,<br>tahipnee<br><br>hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială,<br>pneumonită  |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b><br>Foarte frecvente:<br>Frecvente:<br><br>Mai puțin frecvente:<br><br>Rare: | greață<br>vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie,<br>flatulență, constipație, disconfort la nivelul zonei anorectale<br>pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort<br>epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem<br>bucal<br><br>hemoragii gastrointestinale, ileus   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b><br>Frecvente:<br><br>Mai puțin frecvente:<br><br>Rare:                          | creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea<br>ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea<br>fosfatazei alcaline, creșterea GGT)<br><br>leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie,<br>colestază, toxicitatea hepatică, anomalii ale funcției hepatice<br>insuficiență hepatică, hepatită colestatică,<br>hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:           | erupție cutanată tranzitorie, prurit<br>ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii<br>sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară   |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b><br>Mai puțin frecvente:                        | durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice,<br>dureri ale extremităților  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b><br>Mai puțin frecvente:<br><br>Rare:                             | insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea<br>creatininei sanguine<br><br>acidoză tubulară renală, nefrită interstițială   |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                            | tulburări menstruale<br>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, 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 |
| 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 suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

§ Vezi pct. 4.4.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări hepatobiliare*

În timpul supravegherii după punerea pe piață 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**, astfel 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.

Sunt disponibile următoarele date *in vitro*, dar semnificația clinică a acestora nu este cunoscută. Într-un studiu de supraveghere a > 3000 izolate clinice de mucegai, din perioada 2010-2018, 90% din funghi non-*Aspergillus* au prezentat *in vitro* următoarea concentrație minimă inhibitorie (CMI): specii de *Mucorales* (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l și *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

#### Rezistență

În clinică s-au identificat sușe cu susceptibilitate scăzută la posaconazol. Mecanismul principal de rezistență este acela de achiziție a unei substituții la nivelul proteinei țintă, CYP51.

#### Valori limită epidemiologice (ECOFF) pentru specii de *Aspergillus*.

Valorile ECOFF pentru posaconazol, diferențiind populația de tip sălbatic de tulpinile cu rezistență dobândită au fost determinate prin metoda EUCAST.

Valori ECOFF conform EUCAST:

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

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

#### Valori critice

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

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

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

#### Asocierea cu alte antifungice

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

#### Experiența 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 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  $C_{med}$  la starea de echilibru între 500-2500 ng/ml [ $C_{med}$  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  $C_{med}$  mediu la starea de echilibru de 1500 ng/ml.

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

Siguranța și eficacitatea administrării posaconazolului pentru tratamentul pacienților cu aspergiloza invazivă au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, controlat (studiul 69), efectuat la 575 pacienți cu infecții fungice invazive dovedite, probabile sau posibile conform criteriilor EORTC/MSG.

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

În cadrul populației cu intenție de tratament (ITT) (toți subiecții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu), la 288 pacienți s-a administrat posaconazol și la 287 pacienți s-a administrat voriconazol. Setul populațional complet de analiză (FAS) este subsetul tuturor subiecților din populația ITT care au fost clasificați prin judecare independentă ca având aspergiloza invazivă dovedită sau probabilă: 163 subiecți în cazul administrării posaconazolului și 171 subiecți în cazul administrării voriconazolului. Mortalitatea de toate cauzele și răspunsul clinic global la aceste două tipuri populaționale sunt prezentate în Tabelul 3 și respectiv Tabelul 4.

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

| Populație                             | Posaconazol |           | Voriconazol |           | Diferență* (ÎI 95%) |
|---------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|---------------------|
|                                       | N           | n (%)     | N           | n (%)     |                     |
| Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 42 | 288         | 44 (15,3) | 287         | 59 (20,6) | -5,3% (-11,6 - 1,0) |
| Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 84 | 288         | 81 (28,1) | 287         | 88 (30,7) | -2,5% (-9,9 - 4,9)  |
| Mortalitatea în cadrul FAS la Ziua 42 | 163         | 31 (19,0) | 171         | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2 - 8,8)   |
| Mortalitatea în cadrul FAS la Ziua 84 | 163         | 56 (34,4) | 171         | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9 - 13,1)  |

\* Diferența în funcție de tratament ajustată pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de factorul de randomizare (risc de mortalitate/rezultat slab), utilizând grila de ponderare Cochran-Mantel-Haenszel.

**Tabel 4.** Studiu efectuat cu posaconazol pentru tratamentul aspergilozei invazive 1: răspunsul clinic global la Săptămâna 6 și Săptămâna 12, în cadrul populației FAS

| Populație   | Posaconazol |            | Voriconazol |            | Diferență* (ÎI 95%)  |
|---|-------------|------------|-------------|------------|----------------------|
|   | N           | Succes (%) | N           | Succes (%) |                      |
| Răspunsul clinic global în cadrul FAS la 6 săptămâni  | 163         | 73 (44,8)  | 171         | 78 (45,6)  | -0,6% (-11,2 - 10,1) |
| Răspunsul clinic global în cadrul FAS la 12 săptămâni | 163         | 69 (42,3)  | 171         | 79 (46,2)  | -3,4% (-13,9 - 7,1)  |

\* Răspunsul clinic global de succes a fost definit ca supraviețuirea cu un răspuns parțial sau complet Diferența în funcție de tratament ajustată pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de factorul de randomizare (risc de mortalitate/rezultat slab), utilizând grila de ponderare Cochran-Mantel-Haenszel.

Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și cu concentrat pentru soluție perfuzabilă

Farmacocinetica și siguranța posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală au fost evaluate la 115 subiecți copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani într-un studiu non-randomizat, multicentric, deschis, efectuat cu creșterea secvențială a dozei (Studiul 097). Subiecții copii și adolescenți imunocompromiși, cu neutropenie cunoscută sau anticipată, au fost expuși la posaconazol în doze zilnice de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg sau 6 mg/kg (de două ori pe zi în Ziua 1). Tuturor celor 115 subiecți li s-a administrat inițial posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă timp de cel puțin 7 zile, iar 63 subiecți au fost trecuți la administrarea sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Durata medie generală a tratamentului (posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) tuturor subiecților tratați a fost de 20,6 zile (vezi pct. 5.2).

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 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 5, 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 5.** 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 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 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

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

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 6 și 7 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 6.** 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 7.** 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

Există experiență limitată privind administrarea concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol la copii și adolescenți.

Trei pacienți cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani au fost tratați cu posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și comprimat 300 mg/zi (de două ori pe zi în Ziua 1, urmat de o dată pe zi ulterior) în cadrul studiului privind tratamentul aspergilozei invazive.

Siguranța și eficacitatea posaconazolului (Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți și de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

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

Nu sunt disponibile date.

#### 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 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).

#### 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 plasmatiche (> 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

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului, concentrațiile posaconazolului la starea de echilibru au fost prezise la pacienții cărora li s-a administrat posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi, ulterior administrării dozei de două ori pe zi în Ziua 1, pentru tratamentul aspergilozei invazive și profilaxia infecțiilor fungice invazive.

**Tabel 8.** Valoarea mediană estimată în populație (a 10-a percentilă, a 90-a percentilă) pentru concentrațiile plasmatice ale posaconazolului la starea la echilibru, la pacienți după administrarea posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă sau comprimate 300 mg o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1)

| Schemă de tratament                   | Populație                         | $C_{\text{med}}$ (ng/ml) | $C_{\text{min}}$ (ng/ml) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Comprimat-(Repaus alimentar)          | Profilaxie                        | 1550<br>(874 - 2690)     | 1330<br>(667 - 2400)     |
|                                       | Tratamentul aspergilozei invazive | 1780<br>(879 - 3540)     | 1490<br>(663 - 3230)     |
| Concentrat pentru soluție perfuzabilă | Profilaxie                        | 1890<br>(1100 - 3150)    | 1500<br>(745 - 2660)     |
|                                       | Tratamentul aspergilozei invazive | 2240<br>(1230 - 4160)    | 1780<br>(874 - 3620)     |

Analiza farmacocinetică populațională a administrării posaconazolului la pacienți sugerează că rasa, sexul, insuficiența renală și boala (profilaxie sau tratament) nu au efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii posaconazolului.

### *Copii și adolescenți (< 18 ani)*

Există experiență limitată (n=3) privind administrarea concentratului pentru soluție perfuzabilă de posaconazol la copiii și adolescenți în cadrul studiului privind tratamentul aspergilozei invazive (vezi pct. 4.2 și 5.3).

Parametrii farmacocinetici medii după administrarea de doze multiple de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă și posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală la copiii și adolescenți cu neutropenie, cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani, sunt prezentate în Tabelul 9. Pacienții au fost înrolați în 2 grupe de vârstă și li s-a administrat posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă și posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală în doze de 6 mg/kg (maxim 300 mg) o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1) (vezi pct. 5.1).

**Tabel 9.** Rezumatul mediei geometrice a parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru (% CV geometric) după administrarea de doze multiple de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă



și posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală 6 mg/kg, la copii și adolescenți cu neutropenie sau la care se anticipează că vor dezvolta neutropenie

| Grupa de vârstă   | Tipul dozei | N  | ASC <sub>0-24 ore</sub><br>(ng·ora/ml) | C <sub>med</sub> *<br>(ng/ml) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>min</sub><br>(ng/ml) | T <sub>max</sub> †<br>(ore) | Cl/F‡<br>(l/oră) |
|-------------------|-------------|----|--|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| 2 până la < 7 ani | IV          | 17 | 31100 (48,9)                           | 1300<br>(48,9)                | 3060<br>(54,1)              | 626<br>(104,8)              | 1,75<br>(1,57 - 1,83)       | 3,27<br>(49,3)   |
|                   | PFS         | 7  | 23000 (47,3)                           | 960<br>(47,3)                 | 1510<br>(43,4)              | 542<br>(68,8)               | 4,00<br>(2,17 - 7,92)       | 4,60<br>(35,2)   |
| 7 până la 17 ani  | IV          | 24 | 44200 (41,5)                           | 1840<br>(41,5)                | 3340<br>(39,4)              | 1160<br>(60,4)              | 1,77<br>(1,33 - 6,00)       | 4,76<br>(55,7)   |
|                   | PFS         | 12 | 25000<br>(184,3)                       | 1040<br>(184,3)               | 1370<br>(178,5)             | 713<br>(300,6)              | 2,78<br>(0,00 - 4,00)       | 8,39<br>(190,3)  |

IV = posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă; PFS = posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; ASC<sub>0-24 ore</sub> = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero până la 24 ore; C<sub>max</sub> = concentrația maximă observată; C<sub>min</sub> = concentrația plasmatică minimă observată; T<sub>max</sub> = timpul concentrației maxime observate; Cl/F = clearance-ul aparent total în organism  
\* C<sub>med</sub> = concentrațiile medii în timp (adică ASC<sub>0-24 ore</sub>/24 ore)  
† Mediana (minim-maxim)  
‡ Clearance (Cl pentru IV și Cl/F pentru PFS)

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului și anticipează expunerile la copii și adolescenți, obiectivul expunerii privind atingerea concentrației medii (C<sub>med</sub>) de posaconazol la starea de echilibru de aproximativ 1200 ng/ml și C<sub>med</sub> ≥ 500 ng/ml la aproximativ 90% dintre pacienți se realizează cu doza recomandată de posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Simulările, utilizând modelul farmacocinetic populațional, anticipează o C<sub>med</sub> ≥ 500 ng/ml la 90% dintre copii și adolescenți care au greutatea corporală de cel puțin 40 kg după administrarea dozei pentru adulți de posaconazol comprimate gastrorezistente (300 mg de două ori pe zi în Ziua 1 și 300 mg o dată pe zi începând din Ziua 2).

Analiza farmacocinetică populațională a posaconazolului la copii și adolescenți sugerează faptul că vârsta, sexul, insuficiența renală și etnia nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii posaconazolului.

#### Sex

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

#### Pacienți vârstnici

Nu s-au observat diferențe globale privind siguranța între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri.

Modelul farmacocinetic populațional al posaconazolului sub formă de concentrat de pentru soluție perfuzabilă și comprimate indică faptul că clearance-ul posaconazolului este legat de vârstă. C<sub>med</sub> a posaconazolului este, în general, comparabilă între pacienții tineri și cei vârstnici (≥ 65 ani); cu toate acestea, C<sub>med</sub> este crescută cu 11% la cei foarte vârstnici (≥ 80 ani). Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților foarte vârstnici (≥ 80 ani) pentru observarea evenimentelor adverse.

Farmacocinetica posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă este comparabilă la subiecții tineri și vârstnici (≥ 65 ani).

Diferențele farmacocinetice în funcție de vârstă nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei.

### *Rasă*

Datele privind administrarea de posaconazol 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 caucaziene. Cu toate acestea, profilul de siguranță a posaconazolului a fost similar la subiecții din rasa neagră și caucaziană.

### *Greutate*

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

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

### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de posaconazol suspensie orală, nu s-a înregistrat nicio modificare a farmacocineticii posaconazolului la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  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 plasmatică 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 mmHg) 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 utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioada ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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 (2°C-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 bromobutilic 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 |

|                            |
|----------------------------|
| Levofloxacină              |
| 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.

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**

<{LL/AAAA}>

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 pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține posaconazol 300 mg. După reconstituire, suspensia orală gastrorezistentă are o concentrație de aproximativ 30 mg per ml.

### Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține metilparahidroxibenzoat (E218) 0,28 mg/ml și propilparahidroxibenzoat 0,04 mg/ml.

Acest medicament conține sorbitol (E420) 47 mg per ml.

Acest medicament conține propilenglicol (E1520) 7 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

Pulbere de culoare albă până la galben.

Solventul este un lichid turbure, incolor.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani (vezi pct. 4.2 și 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.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este indicat pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice la următorii copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani:

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

Pentru administrare în tratamentul primar al aspergilozei invazive, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Noxafil concentrat pentru soluție perfuzabilă și pentru comprimate gastrorezistente.

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 pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este indicat numai pentru copii și adolescenți (< 18 ani). O altă formulare (Noxafil suspensie orală) este disponibilă pentru pacienții adulți cu vârsta  $\geq$  18 ani.

Pulberea gastrorezistentă și solventul pentru suspensie orală și suspensia orală nu trebuie utilizate una în locul celeilalte din cauza diferențelor privind dozarea fiecărei formulări. Prin urmare, trebuie urmate recomandările de dozare specifice pentru fiecare dintre formulări.

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; comprimat gastrorezistent de 100 mg; și 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Doza pentru copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani este prezentată în Tabelul 1.

Volumul maxim al dozei care poate fi administrat cu o seringă dozatoare de 10 ml este de 8 ml, utilizând un plic comercializat de Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală, corespunzător unei doze maxime de 240 mg (adică doza recomandată pentru pacienții care au greutatea corporală de 40 kg). Pentru copii și adolescenți care au greutatea corporală > 40 kg se recomandă utilizarea comprimatelor de posaconazol dacă pacientul poate înghiți comprimate întregi. Pentru informații suplimentare referitoare la doze, consultați RCP-ul pentru comprimat.

**Tabel 1.** Doza recomandată la copii și adolescenți (vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani) și care au greutatea corporală de 10 până la 40 kg

| <b>Greutate corporală (kg)</b> | <b>Doză (volum)</b> |
|--------------------------------|---------------------|
| 10-<12 kg                      | 90 mg (3 ml)        |
| 12-<17 kg                      | 120 mg (4 ml)       |
| 17-<21 kg                      | 150 mg (5 ml)       |
| 21-<26 kg                      | 180 mg (6 ml)       |
| 26-<36 kg                      | 210 mg (7 ml)       |
| 36-40 kg                       | 240 mg (8 ml)       |

În Ziua 1, doza recomandată se administrează de două ori.

După Ziua 1, doza recomandată se administrează o dată pe zi.

#### *Durata tratamentului*

Pentru pacienții cu infecții fungice sistemice (IFS) refractare sau pacienții cu IFS și intoleranță la medicamentele din prima linie de terapie, durata tratamentului se stabilește în funcție de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie și de răspunsul clinic.

Pentru pacienții cu leucemie mielocitară acută sau cu sindroame mielodisplazice, profilaxia infecțiilor fungice sistemice 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  $\text{mm}^3$ . Durata tratamentului este stabilită în funcție de recuperarea din starea de neutropenie sau imunosupresie.

## 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*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea posaconazolului la copii cu vârsta sub 2 ani. Nu sunt disponibile date clinice.

## Mod de administrare

Pentru administrare orală

Doza trebuie administrată pe cale orală în decurs de 30 minute de la amestecare.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală trebuie administrat cu seringile cu vârf crestat furnizate.

Pentru detalii cu privire la prepararea și administrarea pulberii gastrorezistente și solventului pentru suspensie orală, vezi pct. 6.6 Instrucțiunile de utilizare.

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

## **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).

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Hipersensibilitate

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

### Toxicitate hepatică

Reacții hepatice (de exemplu creșteri ușoare până la moderate ale 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 posaconazol, 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 posaconazol.

#### Alungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu alungirea intervalului QTc. Posaconazolul 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). Posaconazolul 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).

#### Toxicitatea venetoclaxului

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

Antibioticele de tipul 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).

#### 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.

#### Metilparahidroxibenzoat și propilparahidroxibenzoat

Acest medicament conține metilparahidroxibenzoat (E218) și propilparahidroxibenzoat. Pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

#### Sorbitol

Acest medicament conține 47 mg sorbitol (E420) per ml.

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Pacienții/pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze/să li se administreze acest medicament.

#### Propilenglicol

Acest medicament conține 7 mg propilenglicol (E1520) per ml.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 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 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 rabdomioliză (vezi pct. 4.3).

### *Alcaloizi din vinca*

Majoritatea alcaloizilor din vinca (de exemplu vincristină și vinblastină) sunt substraturi ale CYP3A4. Administrarea concomitentă de antifungice de tip azol, incluzând posaconazol, cu vincristină, a fost asociată cu reacții adverse grave (vezi pct. 4.4). Posaconazol poate crește concentrațiile plasmatice ale alcaloizilor din vinca, ceea ce poate conduce la neurotoxicitate și alte reacții adverse grave. Prin urmare, administrarea antifungicelor de tip azol, inclusiv posaconazol, este rezervată pacienților carora 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 apărea 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 clinice semnificative, care au dus la internare sau/și întreruperea tratamentului cu posaconazol. La inițierea tratamentului cu posaconazol la pacienți care primesc deja tacrolimus, doza de tacrolimus trebuie scăzută (de exemplu la o treime din doza curentă). Ulterior, concentrațiile plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării în asociere și la întreruperea tratamentului cu posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată, dacă este necesar.

### *Inhibitorii proteazei HIV*

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

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

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

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

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

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

### *Digoxină*

Administrarea altor azoli a fost asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină. Prin urmare, posaconazolul poate crește concentrația plasmatică a digoxinei și, 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.

### *Acid all-trans-retinoic (AATR) sau tretinoin*

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

### *Venetoclax*

Comparativ cu venetoclax 400 mg administrat în monoterapie, administrarea concomitentă a 300 mg posaconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, cu venetoclax 50 mg și 100 mg timp de 7 zile la

12 pacienți, a crescut  $C_{max}$  pentru venetoclax de 1,6 ori și respectiv de 1,9 ori, iar ASC pentru venetoclax de 1,9 ori și respectiv de 2,4 ori (vezi pct. 4.3 și 4.4).

A se consulta RCP pentru venetoclax.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Posaconazolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

Posaconazolul se excretă în lapte la femelele de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu a fost studiată excreția posaconazolului în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă la inițierea tratamentului cu posaconazol.

#### Fertilitatea

Posaconazolul nu a avut efect asupra fertilității la șobolanii masculi la doze de până la 180 mg/kg (de 3,4 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg, bazat pe concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la pacienți) sau la șobolanii femele la o doză de până la 45 mg/kg (de 2,6 ori mai mare decât comprimatul de 300 mg, bazat pe concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la pacienți). 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

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

Siguranța administrării posaconazolului sub formă de suspensie orală a fost evaluată la > 2400 pacienți și voluntari sănătoși înrolați în studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate reacții adverse grave au inclus greață, vărsături, diaree, febră și creșterea bilirubinei.

*Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Siguranța posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluată la 115 copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani pentru utilizarea în scop profilactic.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului au fost creșterea valorilor alanin aminotransferazei (2,6%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (3,5%) și erupție cutanată tranzitorie (2,6%).

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

|  |  |
|--|--|
| <b>Tulburări gastrointestinale</b><br>Foarte frecvente:<br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:         | greață<br>vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație, disconfort la nivelul zonei anorectale<br>pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal<br>hemoragii gastrointestinale, ileus   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                  | creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT)<br>leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestază, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice<br>insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:           | erupție cutanată tranzitorie, prurit<br>ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii<br>sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară  |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b><br>Mai puțin frecvente:                        | durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                                 | insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine<br>acidoză tubulară renală, nefrită interstițială   |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b><br>Mai puțin frecvente:<br>Rare:                            | tulburări menstruale<br>durere la nivelul sânelor  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b><br>Frecvente:<br>Mai puțin frecvente:<br>Rare: | pirexie (febră), astenie, fatigabilitate<br>edem, durere, frisoane, stare de rău, disconfort la nivelul pieptului, intoleranța la medicament, stare de nervozitate, inflamarea mucoasei<br>edem lingual, edem facial   |
| <b>Investigații diagnostice</b><br>Mai puțin frecvente:  | modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală   |

\* Pe baza reacțiilor adverse observate pentru suspensie orală, comprimate gastrorezistente, concentrat pentru soluție perfuzabilă și pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

§ Vezi pct. 4.4.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Tulburări hepatobiliare*

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din



domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu privire la supradozajul cu posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

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.

Sunt disponibile următoarele date *in vitro*, dar semnificația clinică a acestora nu este cunoscută.

Într-un studiu de supraveghere a > 3000 izolate clinice de mucegai, din perioada 2010-2018, 90% din funghi non-*Aspergillus* au prezentat *in vitro* următoarea concentrație minimă inhibitorie (CMI): specii de *Mucorales* (n=81) de 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) de 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) de 0,5 mg/l și *Purpureocillium lilacinum* (n=21) de 1 mg/l.

#### Rezistență

În clinică s-au identificat sușe cu susceptibilitate scăzută la posaconazol. Mecanismul principal de rezistență este acela de achiziție a unei substituții la nivelul proteinei țintă, CYP51.

#### Valori limită epidemiologice (ECOFF) pentru specii de *Aspergillus*.

Valorile ECOFF pentru posaconazol, diferențiind populația de tip sălbatic de tulpinile cu rezistență dobândită, au fost determinate prin metoda EUCAST.

Valori ECOFF conform EUCAST:

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

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

#### Valori critice

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

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

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

#### Asocierea cu alte antifungice

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

#### Experiența clinică

##### Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și cu concentrat pentru soluție perfuzabilă

Farmacocinetica și siguranța posaconazolului sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală au fost evaluate la 115 subiecți copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani într-un studiu non-randomizat, multicentric, deschis, efectuat cu creșterea secvențială a dozei (Studiul 097). Subiecții copii și adolescenți imunocompromiși, cu neutropenie cunoscută sau anticipată, au fost expuși la posaconazol în doze zilnice de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg sau 6 mg/kg (de două ori pe zi în Ziua 1). Tuturor celor 115 subiecți li s-a administrat inițial posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă timp de cel puțin 7 zile, iar 63 subiecți au fost trecuți la administrarea sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Durata medie generală a tratamentului (posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală) tuturor subiecților tratați a fost de 20,6 zile (vezi pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea posaconazolului au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Utilizarea posaconazolului la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile obținute în cadrul studiilor adecvate și bine controlate efectuate cu posaconazol la adulți, de datele de farmacocinetică și de siguranță din cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți și pe baza modelului farmacocinetic populațional (vezi pct. 5.2). În cadrul studiilor efectuate la copii și adolescenți nu au fost identificate semnale noi privind siguranța asociate cu utilizarea posaconazolului la copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

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

Nu sunt disponibile date.

#### 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 ani. Nu au fost înregistrate modificări semnificative clinic ale intervalului QTc (Fridericia) față de momentul inițial.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a pulberii gastrorezistente și solventului pentru suspensie orală este de aproximativ 83%. Administrarea posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală după consumul unei mese bogate în grăsimi, la adulți, nu a avut niciun efect semnificativ asupra ASC și a dus la o scădere moderată (23% până la 41%) a  $C_{max}$ . Pe baza unui model farmacocinetic populațional, nu a fost identificat niciun efect semnificativ al unei mese asupra biodisponibilității posaconazolului sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală, la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani. Prin urmare, pulberea gastrorezistentă și solventul pentru suspensie orală poate fi administrat indiferent de ingestia de alimente.

Pe baza similarității cu comprimatele gastrorezistente, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de posaconazol sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală cu medicamente care afectează pH-ul gastric sau motilitatea gastrică să demonstreze efecte semnificative asupra expunerii farmacocinetice la posaconazol.

A fost efectuat un studiu *in vitro* privind dizolvarea pentru a evalua impactul alcoolului (5, 10, 20 și 40 %) asupra dizolvării Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. S-a constatat că în prezența alcoolului *in vitro*, posaconazolul este eliberat mai rapid din Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală, ceea ce poate interfera cu caracteristicile sale de eliberare întârziată.

### Distribuție

Posaconazolul are un volum central de distribuție de 112 l (5,2% RSE) pe baza modelului farmacocinetic populațional la copii și adolescenți cărora li se administrează formulări IV sau PFS. Posaconazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (> 98%), predominant de albumina serică.

### Metabolizare

Posaconazolul nu are metaboliți circulanți importanți și este puțin probabil ca inhibitorii 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 este eliminat lent, având o valoare medie a clearance-ului de 4,7 l/oră (3,9% RSE) și un timp de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ) corespunzător de 24 ore, pe baza unui model farmacocinetic populațional la copii și adolescenți cărora li se administrează formulări IV sau PFS. 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). La copii și adolescenți cărora li se administrează PFS, concentrațiile plasmatice la starea la echilibru sunt atinse până în Ziua 7 după administrarea o dată pe zi (de două ori pe zi în Ziua 1).

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

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

Pe baza unui model farmacocinetic populațional care evaluează farmacocinetica posaconazolului și anticipează expunerile la copii și adolescenți, obiectivul expunerii privind atingerea concentrației medii ( $C_{med}$ ) de posaconazol la starea de echilibru de aproximativ 1200 ng/ml și  $C_{med} \geq 500$  ng/ml la aproximativ 90% dintre pacienți se realizează cu doza recomandată de posaconazol sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă și sub formă de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală. Simulările, utilizând modelul farmacocinetic populațional, anticipează o  $C_{med} \geq 500$  ng/ml la 90% dintre copii și adolescenți care au greutatea corporală de cel puțin 40 kg după

administrarea dozei pentru adulți de posaconazol comprimate gastrorezistente (300 mg de două ori pe zi în Ziua 1 și 300 mg o dată pe zi începând din Ziua 2).

Analiza farmacocinetică populațională a posaconazolului la copii și adolescenți sugerează faptul că vârsta, sexul, insuficiența renală și etnia nu au niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii posaconazolului.

Nu se recomandă ajustarea dozei în caz de insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

### 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 non-clinic utilizând administrarea intravenoasă a posaconazolului la câinii foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioada ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat această modificare și nu s-a observat nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral sau la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 10 săptămâni și 23 săptămâni) cărora li s-a administrat posaconazol intravenos. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei constatări.

Într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la maimuțe, la concentrații plasmatice 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**

#### *Pulbere*

Acetat succinat de hipromeloză

#### *Solvent*

Apă purificată

Glicerol (E422)

Metilparahidroxibenzoat (E218)

Propilparahidroxibenzoat

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Acid citric anhidru (E330)

Gumă xantan (E415)

Citrat de sodiu (E331)

Zaharină sodică (E954)

Celuloză microcristalină

Carmeloză sodică

Caragenan sulfat de calciu fosfat trisodic (E407)

Soluție de sorbitol (E420)

Sorbat de potasiu (E202)

Aromă dulce de fructe de pădure și citrice conținând propilenglicol (E1520), apă, aromă naturală și artificială, emulsie antispumantă Af conținând polietilenglicol (E1521), octametil ciclotetrasiloxan, decametilciclopentasiloxan și poli(oxi-1,2-etandiil), alfa-(1-oxooctadecil)-omega-hidroxi

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După reconstituire: 30 minute.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

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

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este disponibil într-un ambalaj care conține:

Ambalaj 1: Setul (kit-ul) conține 8 plicuri securizate pentru copii pentru o singură utilizare (PET/aluminiu/PEJDL), două seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat, două seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent de 473 ml (HDPE) cu închidere din polipropilenă (PP) având o folie de inducție drept sigiliu și un adaptor pentru flacon pentru flaconul cu solvent.

Ambalaj 2: O cutie cu șase seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat și șase seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Detalii complete privind prepararea și administrarea pulberii gastrorezistente și solventului pentru suspensie orală pot fi găsite în broșura cu instrucțiuni de utilizare care este inclusă în kit. Părinții și/sau persoanele care asigură îngrijirea trebuie instruiți să citească broșura cu instrucțiunile de utilizare înainte de prepararea și administrarea Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

Fiecare plic pentru o singură utilizare conține 300 mg posaconazol, care se va amesteca în 9 ml solvent pentru a obține un volum total de suspensie de 10 ml, cu o concentrație finală de aproximativ 30 mg per ml.

Notă: DOAR solventul din kit trebuie utilizat pentru a prepara Noxafil.

Notă: Pentru a asigura eliberarea dozei corecte, DOAR seringile cu vârf crestă furnizate trebuie utilizate pentru preparare și administrare. Proiectarea seringii cu vârf crestă împiedică agregarea suspensiei în timpul preparării și administrării.

Seringa cu vârf crestă furnizată în kit trebuie utilizată pentru administrarea Noxafil împreună cu tubul de alimentare enterală. Mărimea tubului de alimentare enterală trebuie selectată în funcție de caracteristicile pacientului. Se va utiliza un tub de alimentare enterală adecvat, pe baza materialul tubului, conform tabelului următor.

| <b>Tip</b>      | <b>Materialul tubului</b> | <b>Mărimea tubului</b> |
|-----------------|---------------------------|------------------------|
| Tub gastric     | Poliuretan                | 16 Fr sau mai mare     |
|                 | Silicon                   | 14 Fr sau mai mare     |
| Tub nazogastric | PVC*                      | 12 Fr sau mai mare     |
|                 | Poliuretan                | 12 Fr sau mai mare     |

\*PVC – clorură de polivinil

Tubul trebuie spălat din nou cu cel puțin 10 ml apă pentru a vă asigura că Noxafil este eliberat și pentru a curăța tubul.

După administrarea volumului necesar, suspensia rămasă în măsura dozatoare pentru amestecare nu poate fi reutilizată și trebuie aruncată.

Doza trebuie administrată pe cale orală în decurs de 30 minute de la amestecare.

Orice medicament neutilizat, solvent 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/1/05/320/005

## **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**

<{LL/AAAA}>

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI 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 RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

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

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****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 suspensie orală

**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 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  
A se arunca după 4 săptămâni. 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**

**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**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

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

**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.  
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**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală  
posaconazol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic conține 300 mg de posaconazol. După reconstituire, suspensia orală gastrorezistentă are o concentrație de aproximativ 30 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Medicamentul reconstituit conține metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, propilenglicol (E1520) și soluție de sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

Această cutie conține un ambalaj (ambalaj 1) cu: 8 plicuri, două seringi de 3 ml cu vârf crestat și două seringi de 10 ml cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent și un adaptor pentru flacon; și un ambalaj (ambalaj 2) cu: șase seringi suplimentare de 3 ml cu vârf crestat și șase seringi suplimentare de 10 ml cu vârf crestat.

**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 pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală NU se utilizează unul în locul celuilalt.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

După reconstituire: suspensia orală gastrorezistentă trebuie utilizată în decurs de 30 minute.

**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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

noxafil 300 mg pulbere pentru suspensie orală

**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

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

**CUTIE INTERIOARĂ – Ambalaj 1 (din 2) (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)  
NOXAFIL 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală**

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

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală  
posaconazol

**Ambalaj 1 (din 2)**

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic conține 300 mg de posaconazol. După reconstituire, suspensia orală gastrorezistentă are o concentrație de aproximativ 30 mg per ml.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Medicamentul reconstituit conține metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, propilenglicol (E1520) și soluție de sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală**

Acest ambalaj conține: 8 plicuri, două seringi de 3 ml cu vârf crestă și două seringi de 10 ml cu vârf crestă, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent și un adaptor pentru flacon.

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

A se citi prospectul și broșura 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 pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală **NU** se utilizează unul în locul celuilalt.

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

După reconstituire: suspensia orală gastrorezistentă trebuie utilizată în decurs de 30 minute.

**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(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

noxafil 300 mg pulbere pentru suspensie orală

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

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

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

**ETICHETA PLICULUI pentru NOXAFIL 300 mg pulbere gastrorezistentă pentru suspensie orală**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă pentru suspensie orală  
posaconazol

administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul și broșura înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

MSD

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

**ETICHETĂ pentru flaconul cu SOLVENT care trebuie utilizat împreună cu Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă pentru suspensie orală**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Solvent pentru Noxafil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, propilenglicol (E1520) și soluție de sorbitol (E420). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

473 ml

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

**A se agita bine înainte de utilizare.**

A se citi prospectul și broșura 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

**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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

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

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

**CUTIE INTERIOARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) – Ambalaj 2 (din 2) – SERINGI SUPPLEMENTARE care trebuie utilizate împreună cu Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pentru utilizare doar împreună cu kit-ul pentru **Noxafil 300 mg** pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală

**Ambalaj 2 (din 2)**

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Această cutie conține șase seringi dozatoare de 3 ml cu vârf crestă și șase seringi dozatoare de 10 ml cu vârf crestă, pentru administrare orală, ambalate individual

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

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT 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**

**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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/320/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

A se citi broșura cu instrucțiuni furnizată împreună cu kit-ul pentru Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Nu este cazul

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **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 au dat 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 medicamentele antifungice 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 să fie 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.
- dacă tocmai ați început să luați venetoclax sau doza dumneavoastră de venetoclax este crescută lent pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC).

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).
- luați venetoclax (un medicament utilizat 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 și adolescenți**

Noxafil suspensie orală nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (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.
- venetoclax atunci când este utilizat la începutul tratamentului unui tip de cancer, leucemie limfocitară cronică (LLC).

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.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona (utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor).
- 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)
- venetoclax (utilizat 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)
- acid all-trans-retinoic (AATR), de asemenea denumit tretinoin (utilizat în tratamentul anumitor tipuri de cancer de 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 încetșată 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 suspensie orală și Noxafil comprimate sau Noxafil suspensie orală și Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru 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.<br>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.<br>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, vărsături fără 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 sârilor 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 celule 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispuce la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 cauzate 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 descumarea 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 furnicăături 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 celulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roșii, celule albe și trombocite) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombocitică)
- 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
- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)

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

- 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 posibile 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 după EXP. 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 polisorbit 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**

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

### **Fabricantul**

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

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

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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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  
dpoc\_austria@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



**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.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

**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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

**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 infecțiilor fungice determinate de fungi din familia *Aspergillus*.

Noxafil poate fi utilizat la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg, pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice:

- infecții determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamentele antifungice 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 să fie oprită.

Acest medicament poate fi utilizat și pentru prevenirea infecțiilor fungice la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani care au greutatea corporală de peste 40 kg, 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 (enumerate 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.
- dacă tocmai ați început să luați venetoclax sau doza dumneavoastră de venetoclax este crescută lent pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC).

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).
- luați venetoclax (un medicament utilizat 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 și adolescenți

Noxafil nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

### 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.
- venetoclax atunci când este utilizat la începutul tratamentului unui tip de cancer, leucemie limfocitară cronică (LLC).

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.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona (utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor).
- 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)
- venetoclax (utilizat 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)
- acid all-trans-retinoic (AATR), de asemenea denumit tretinoin (utilizat în tratamentul anumitor tipuri de cancer de 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 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**

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

## **3. Cum să luați Noxafil**

Nu administrați 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.

### **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 celule 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispuce la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 bătăilor inimii – evidențiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitații, bătăi 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 cauzate 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 descumarea 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 celulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roșii, celule albe și trombocite) 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
- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)

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

- 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 posibile reacții adverse nementionate 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

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

### Fabricantul

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

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

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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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 0)  
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@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.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  
dpoc\_austria@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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

### **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 infecțiilor fungice determinate de fungi din familia *Aspergillus*.

Noxafil poate fi utilizat la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice:

- infecții determinate de fungi din familia *Aspergillus* care nu s-au ameliorat în timpul tratamentului cu medicamentele antifungice 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 să fie oprită.

Noxafil poate fi utilizat și pentru prevenirea infecțiilor fungice la adulți și la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, 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 (enumerate 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.
- dacă tocmai ați început să luați venetoclax sau doza dumneavoastră de venetoclax este crescută lent pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC).

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).
- luați venetoclax (un medicament utilizat 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 și adolescenți

Noxafil nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

### 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.
- venetoclax atunci când este utilizat la începutul tratamentului unui tip de cancer, leucemie limfocitară cronică (LLC).

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.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona (utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor).
- 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)
- venetoclax (utilizat 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)
- acid all-trans-retinoic (AATR), de asemenea denumit tretinoin (utilizat în tratamentul anumitor tipuri de cancer de 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 sau mai mult 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 pentru adulți este de 300 mg de două ori pe zi în prima zi, apoi 300 mg o dată pe zi, ulterior.

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani este de 6 mg/kg până la un maxim de 300 mg de două ori pe zi în prima zi, apoi 6 mg/kg până la un maxim de 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 celule 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerări



- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispuce la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 bătăilor inimii– evidențiat pe electrocardiogramă (ECG), palpitații, bătăi 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 cauzate 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 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 celulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roșii, celule albe și trombocite) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombocică)
- 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
- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)

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

- 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 posibile 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 după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

Odată preparat, 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 dodi (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

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

### Fabricantul

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

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

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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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 0)  
e-mail@msd.de

**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@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.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

**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  
dpoc\_austria@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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

**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

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală posaconazol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați sau să dați acest medicament copilului dumneavoastră 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 sau copilul 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 nementionate 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 ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, pentru tratarea următoarelor tipuri de infecții fungice, atunci când alte medicamente antifungice nu au dat 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 medicamentele antifungice 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 să fie oprită.

Acest medicament poate fi utilizat și pentru prevenirea infecțiilor fungice la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani, 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 ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Noxafil**

### **Nu luați Noxafil**

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic la posaconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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.
- dacă tocmai ați început să luați venetoclax sau doza dumneavoastră de venetoclax este crescută lent pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC).

Nu luați Noxafil dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- 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).
- luați venetoclax (un medicament utilizat în tratamentul cancerului).

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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.

### **Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală împreună cu alimente și băuturi**

Acest medicament poate fi luat cu sau fără alimente.

Alcoolul poate influența absorbția acestui medicament.

### **Copii și adolescenți**

Noxafil nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

### **Noxafil împreună cu alte medicamente**

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

### **Nu luați Noxafil dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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.
- venetoclax atunci când este utilizat la începutul tratamentului unui tip de cancer, leucemie limfocitară cronică (LLC).

Nu luați Noxafil dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați 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 dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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.
- fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sau primidona (utilizate pentru tratarea sau prevenirea convulsiilor).
- 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)
- venetoclax (utilizat 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)
- acid all-trans-retinoic (AATR), de asemenea denumit tretinoin (utilizat în tratamentul anumitor tipuri de cancer de sânge).

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 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 metilparahidroxibenzoat și propilparahidroxibenzoat**

Acest medicament conține metilparahidroxibenzoat (E218) și propilparahidroxibenzoat. Pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

### **Noxafil conține sorbitol**

Acest medicament conține 47 mg sorbitol (E420) per ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

### **Noxafil conține propilenglicol**

Acest medicament conține 7 mg propilenglicol (E1520) per ml.

### **Noxafil conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Noxafil**

Nu utilizați Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală și Noxafil suspensie orală unul în locul celuilalt.

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

- Consultați instrucțiunile de utilizare din broșură pentru modul de preparare și administrare a unei doze de Noxafil. Păstrați broșura și urmați-o de fiecare dată când preparați medicamentul. Aduceți această broșură la programările copilului dumneavoastră.

- Asigurați-vă că medicul sau farmacistul vă explică cum să amestecați și să dați doza potrivită copilului dumneavoastră.
- Înainte de utilizare, pulberea pentru suspensie orală trebuie amestecată cu solventul furnizat. Trebuie să administrați copilului dumneavoastră în decurs de 30 minute de la amestecare.
- DOAR solventul din kit trebuie utilizat pentru a prepara Noxafil.
- Pentru a asigura eliberarea dozei corecte, DOAR seringile cu vârf crestă furnizate trebuie utilizate pentru preparare și administrare.
- Asigurați-vă că urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Medicul vă va spune dacă și când să opriți administrarea Noxafil copilului dumneavoastră.

#### **Ce cantitate trebuie administrată**

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta începând de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani, care au greutatea corporală de 10 până la 40 kg, este prezentată în tabelul de mai jos.

| <b>Greutate corporală (kg)</b> | <b>Doză (volum)</b> |
|--------------------------------|---------------------|
| 10-<12 kg                      | 90 mg (3 ml)        |
| 12-<17 kg                      | 120 mg (4 ml)       |
| 17-<21 kg                      | 150 mg (5 ml)       |
| 21-<26 kg                      | 180 mg (6 ml)       |
| 26-<36 kg                      | 210 mg (7 ml)       |
| 36-40 kg                       | 240 mg (8 ml)       |

În Ziua 1, doza recomandată se administrează de două ori.

După Ziua 1, doza recomandată se administrează o dată pe zi.

Pentru copii și adolescenți care au greutatea corporală > 40 kg se recomandă utilizarea comprimatelor de Noxafil dacă aceștia pot înghiți comprimate întregi.

Durata tratamentului poate depinde de tipul de infecție sau de durata de timp în care sistemul dumneavoastră imunitar nu funcționează corect și poate fi adaptată specific pentru dumneavoastră de către medic. Nu vă modificați doza sau schema de tratament înainte să discutați cu medicul care v-a prescris medicamentul.

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Noxafil decât trebuie**

Dacă credeți că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 sau dați-o copilului dumneavoastră 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 ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră 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 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 celule 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 trombocitelor (trombocitopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta poate determina sângerare
- valori scăzute ale „leucocitelor”, un tip de celule albe din sânge (leucopenie) evidențiate la analizele de sânge – aceasta vă poate predispuce la infecții
- valori crescute ale „eozinofilelor”, un tip de celule 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 cauzate 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 celulelor roșii din sânge (hemoliză), care poate apărea însoțită sau nu de insuficiență renală
- „pancitopenie”, nivelul scăzut al tuturor celulelor din sânge (celule roșii, celule albe și trombocite) evidențiat la analizele de sânge
- pete violete mari la nivelul pielii (purpură trombocitopenică trombocică)
- 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
- pseudoaldosteronism, care determină creșterea tensiunii arteriale, asociată cu valori scăzute ale potasiului (evidențiate la analizele de sânge)

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

- 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 dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile 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 cutie 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 sau solvent pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Consultați broșura cu instrucțiuni de utilizare pentru modul corect de eliminare a medicamentului rămas.

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

### **Ce conține Noxafil**

Substanța activă este posaconazol. Fiecare plic pentru o singură utilizare de pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este o pulbere de culoare albă până la galben, conținând 300 mg posaconazol.

Celălalt excipient este: acetat succinat de hipromeloză.

Solventul conține următorii excipienți: apă purificată, glicerol (E422), metilparahidroxibenzoat (E218), propilparahidroxibenzoat, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, acid citric anhidru (E330), gumă xantan (E415), citrat de sodiu (E331), zaharină sodică (E954), celuloză microcristalină și carmeloză sodică, caragenan sulfat de calciu fosfat trisodic (E407), soluție de sorbitol (E420), sorbat de potasiu (E202), aromă dulce de fructe de pădure și citrice (conținând propilenglicol (E1520), apă, aromă naturală și artificială), emulsie antispumantă Af (conținând

polietilenglicol (E1521), octametil ciclotetrasiloxan, decametilciclopentasiloxan și poli(oxi-1,2-etandii), alfa-(1-oxooctadecil)-omega-hidroxi).

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

Noxafil pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală este furnizat într-un ambalaj care conține:

Ambalaj 1: Setul (kit-ul) conține 8 plicuri securizate pentru copii pentru o singură utilizare (PET/aluminiu/PEJDL), două seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat, două seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat, două măsuri dozatoare pentru amestecare, un flacon cu solvent de 473 ml (HDPE) prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) sigilat cu o folie de inducție și un adaptor pentru flacon pentru flaconul cu solvent.

Ambalaj 2: O cutie cu șase seringi de 3 ml (culoare verde) cu vârf crestat și șase seringi de 10 ml (culoare albastră) cu vârf crestat.

Fiecare plic pentru o singură utilizare conține 300 mg posaconazol, care se va amesteca în 9 ml solvent pentru a obține un volum total de suspensie de 10 ml, cu o concentrație finală de aproximativ 30 mg per ml.

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

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

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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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  
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11  
dpoc\_belux@msd.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 0)  
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@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.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  
dpoc\_austria@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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}><{luna AAAA}>.**

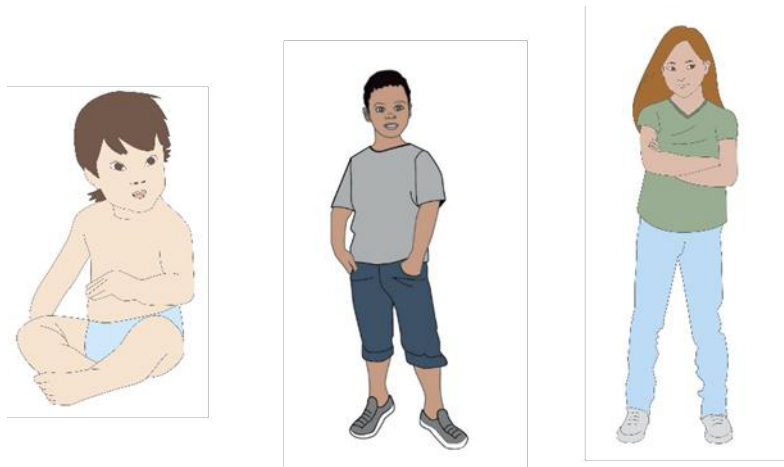
**Alte surse de informații**

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

## Instrucțiuni de utilizare

### Noxafil 300 mg pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală posaconazol

#### Instrucțiuni de utilizare pentru persoanele care asigură îngrijirea copiilor și adolescenților



- **Asigurați-vă că ați citit și înțeles aceste instrucțiuni de utilizare.**
- **Aduceți această broșură la programările copilului dumneavoastră.**

#### Înainte de a începe

- Înainte de a începe, asigurați-vă că ați citit și înțeles toate aceste instrucțiuni. Ele pot fi diferite de cele pentru medicamentele pe care le-ați utilizat în trecut.
- Este important să faceți toate măsurătorile cu foarte mare atenție.
- Înainte de a da Noxafil, verificați toate cele 3 date de expirare. Data de expirare este înscrisă pe cutie (Figura 1), pe plicurile Noxafil (Figura 2) și pe solvent (Figura 3)
- Nu deschideți plicurile Noxafil până când nu sunteți pregătit să amestecați doza.



Figura 1

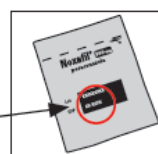


Figura 2



Figura 3

**Notă:** Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.


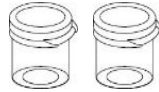


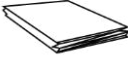


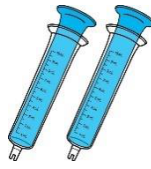
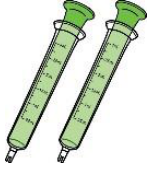
## Înainte de a începe

- Cantitatea de Noxafil pe care o dați depinde de greutatea corporală a copilului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va comunica doza potrivită pe care să o dați copilului dumneavoastră. Asigurați-vă că respectați programările la medicul dumneavoastră, astfel încât să obțineți noi informații de dozare pe măsură ce copilul dumneavoastră crește.
- Această broșură vă spune cum să:
  - Transformați Noxafil într-o formă lichidă
  - Măsurați doza potrivită utilizând o seringă pentru administrare orală
  - Dați Noxafil copilului dumneavoastră
  - Curățați

**Notă:** Puneți-vă copilul într-un loc sigur. Veți avea nevoie de ambele mâini pentru a prepara Noxafil. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun înainte de a prepara Noxafil.

**Rețineți înainte de a adăuga Noxafil:** Asigurați-vă că dumneavoastră și copilul dumneavoastră suneți gata. Dacă nu utilizați Noxafil în decurs de **30 minute**, va trebui să îl aruncați și să o luați de la capăt.

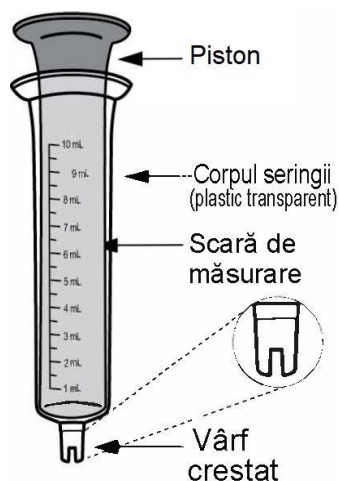
## Conținutul kit-ului

- Cutie exterioară 
  - 2 măsuri dozatoare pentru amestecare 
  - Instrucțiuni de utilizare (această broșură) 
  - 8 plicuri cu pulbere Noxafil 
  - Prospect 
  - Adaptor pentru flacon 
  - Flacon cu solvent Pentru utilizare împreună cu Noxafil 
  - 4 seringi (prezentate mai jos)
-  2 seringi de culoare albastră (10 ml)
-  2 seringi de culoare verde (3 ml)

Kit-ul are o măsură dozatoare și un set de seringi suplimentare în cazul în care una se pierde sau se deteriorează.

**Nu utilizați nicio măsură dozatoare sau seringă deteriorate.**

## Familiarizați-vă cu seringile pentru administrare orală



- Înainte de a prepara o doză, examinați părțile seringii și cum să le utilizați.
- Dacă aveți orice întrebări despre măsurarea cu o seringă, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.
- Asigurați-vă că pistonul este împins complet în corpul seringii înainte de a începe să măsurați doza.

- Uitați-vă la numărul de pe scara de măsurare care indică cantitatea de solvent sau de Noxafil de care aveți nevoie.
- Asigurați-vă că urmați instrucțiunile din această broșură pentru a îndepărta bulele de aer din seringă. **Bulele de aer pot afecta cantitatea de medicament pe care copilul o primește.**

### Pasul 1. Pregătiți solventul

**Notă:** Noxafil trebuie preparat utilizând solventul.  
Nu amestecați Noxafil cu lapte, suc sau apă.

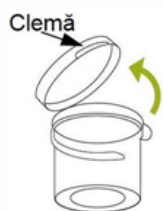


Când utilizați solventul pentru prima dată:

- Deschideți flaconul și îndepărtați sigiliul de siguranță. Utilizați foarfece dacă este necesar.
- Așezați adaptorul pentru flacon deasupra flaconului cu gaura mică orientată în sus.
- **Împingeți adaptorul pentru flacon complet în jos.**
- Odată așezat, adaptorul pentru flacon rămâne în flacon.
- Puneți capacul înapoi pe flacon.

## Pasul 2. Adunați-vă toate materialele și așezați-le pe o suprafață curată

**Notă:** Puneți-vă copilul într-un loc sigur. Veți avea nevoie de ambele mâini pentru a prepara Noxafil. Spălați-vă mâinile cu apă și săpun înainte de a prepara Noxafil.



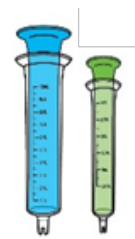
**1 măsură dozatoare pentru amestecare**  
(Utilizând clema de pe măsura dozatoare pentru amestecare, trageți capacul.)



**1 plic cu pulbere Noxafil**



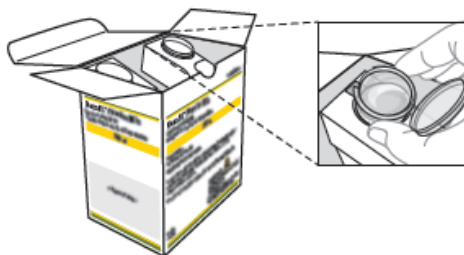
**Solvent**



**1 seringă de culoare albastră și 1 seringă de culoare verde**  
(Aveți 1 din fiecare gata, dar este posibil să utilizați doar 1, în funcție de doză.)



**Foarfece**  
(nu este inclusă în kit:  
utilizați foarfece ascuțite de uz casnic sau de bucătărie)



Cutia Noxafil are în interior un suport pentru măsura dozatoare pentru amestecare, pentru a ajuta la înclinarea măsurii dozatoare atunci când măsurați doza.

## Pasul 3. Adăugați Noxafil în măsura dozatoare pentru amestecare

### Rețineți înainte de a adăuga Noxafil:

Asigurați-vă că dumneavoastră și copilul dumneavoastră sunteți gata. Dacă nu utilizați Noxafil în decurs de **30 minute**, va trebui să îl aruncați și să o luați de la capăt.

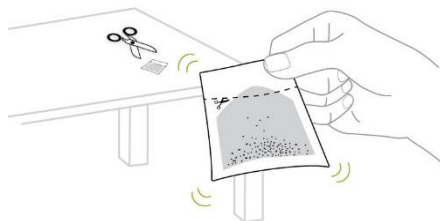


Figura 1

- Luați **1 plic** de Noxafil și agitați pulberea astfel încât să ajungă la baza plicului. (Figura 1)

- Tăiați plicul pe linia punctată și adăugați toată pulberea în măsura dozatoare pentru amestecare. Asigurați-vă că plicul este complet gol. (Figura 2)

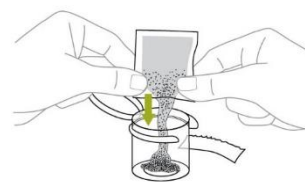


Figura 2

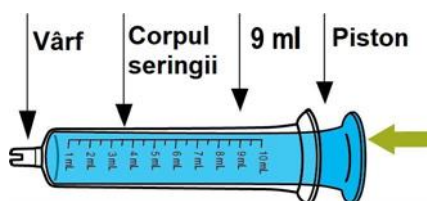
#### Pasul 4. Agitați flaconul cu solvent



- Agitați solventul cu putere înainte de fiecare dată când preparați Noxafil.

#### Pasul 5. Umpleți seringă de culoare albastră cu 9 ml solvent

- Împingeți pistonul seringii **de culoare albastră** în corpul seringii până la capăt.
- Scoateți capacul flaconului cu solvent.
- Introduceți vârful crestat al seringii în adaptorul pentru flacon.
- Cu seringă atașată la flacon, întoarceți flaconul și seringă cu susul în jos. Cu cealaltă mână, trageți pistonul înapoi pentru a aspira solventul în seringă.
- Opriți-vă când ajungeți la linia de 9 ml.
- Întoarceți flaconul în poziția anterioară și scoateți seringă pentru a verifica măsurarea.



## Pasul 6. Asigurați-vă că nu există bule de aer

- Țineți seringă cu vârful crestat în sus. Loviți-o ușor cu degetul pentru a deplasa orice bule de aer.
- Împingeți ușor pistonul pentru a scoate aerul. (Figura 1)

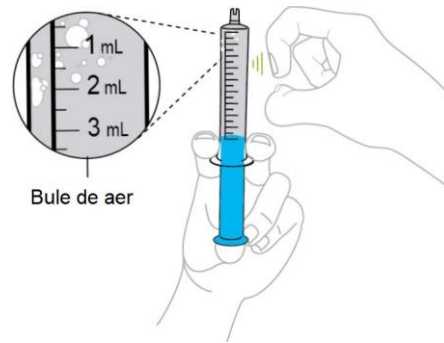
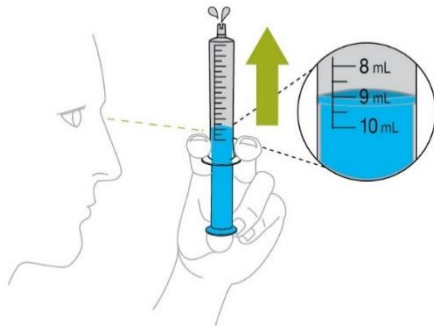


Figura 1



- Verificați din nou măsurarea solventului din seringă. Dacă este mai puțin de 9 ml, puneți vârful crestat înapoi în solvent și trageți pistonul înapoi până când ajungeți la marcajul de 9 ml. (Figura 2)

Figura 2

## Pasul 7. Adăugați cei 9 ml de solvent peste Noxafil



- Adăugați cei 9 ml de solvent peste pulberea Noxafil în măsura dozatoare pentru amestecare prin împingerea până la capăt a pistonului.



### Pasul 8. Amestecați Noxafil

- Închideți capacul măsurii dozatoare pentru amestecare.
- Agitați foarte puternic măsura dozatoare pentru amestecare timp de 45 secunde pentru a amesteca Noxafil. (Figura 1)

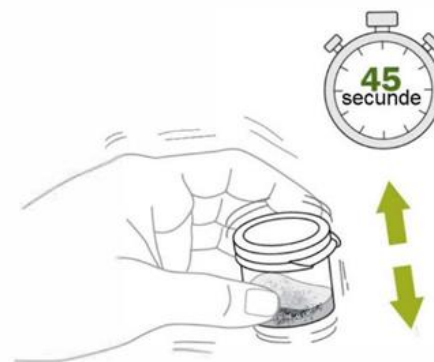


Figura 1

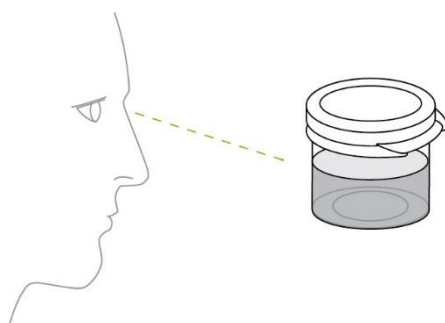


Figura 2

- Verificați pentru a vă asigura că pulberea s-a amestecat. Dacă nu este amestecată, agitați mai mult măsura dozatoare pentru amestecare. Noxafil trebuie să aibă un aspect tulbure și fără aglomerări de particule. (Figura 2)

### Pasul 9. Verificați-vă rețeta

- Utilizați cantitatea de doză în „ml” prescrisă de medic.

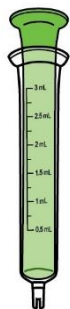
**Rețineți:** Doza se poate modifica de fiecare dată când mergeți la medic, prin urmare asigurați-vă că aveți toate informațiile recente. Asigurați-vă că vă prezentați la toate programările la medicul copilului dumneavoastră, astfel încât copilul dumneavoastră să primească doza potrivită.

### Pasul 10. Alegeți seringă de care aveți nevoie

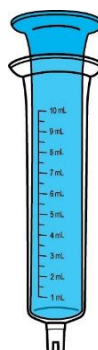
**Notă:** Utilizați **doar** seringile furnizate în kit.

Alegeți seringă corectă pentru doza copilului dumneavoastră:

Pentru **1 ml**  
până la **3 ml**  
**De culoare verde**



Pentru **3 ml**  
până la **10 ml**  
**De culoare albastră**



- Apoi găsiți marcajul în ml pe seringă care indică doza copilului dumneavoastră.

## Pasul 11. Măsurați Noxafil

- Împingeți pistonul în seringă dozatoare până la capăt. (Figura 1)
- Înclinați măsura dozatoare cu mâna sau utilizați suportul pentru măsura dozatoare pentru amestecare din interiorul cutiei Noxafil. (Figura 2)
- Puneți vârful crestat al seringii dozatoare în partea cea mai de jos a măsurii dozatoare cu Noxafil și trageți pistonul înapoi. (Figura 3)
- Opriți-vă când ajungeți la linia care indică doza prescrisă.



Figura 1

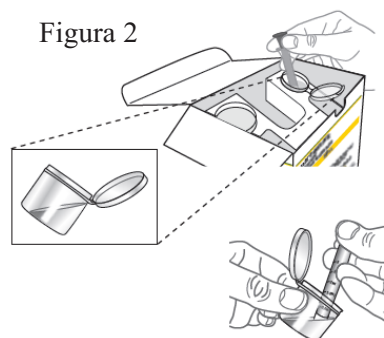


Figura 3

**Notă:** Nu veți utiliza tot Noxafil. Va mai rămâne ceva în măsura dozatoare pentru amestecare.

## Pasul 12. Asigurați-vă că nu există bule de aer

- Țineți seringă cu vârful crestat în sus. Loviți-o ușor cu degetul pentru a deplasa orice bule de aer.
- Împingeți ușor pistonul pentru a scoate aerul. (Figura 1)

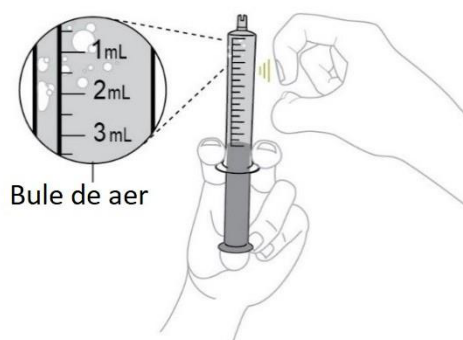


Figura 1

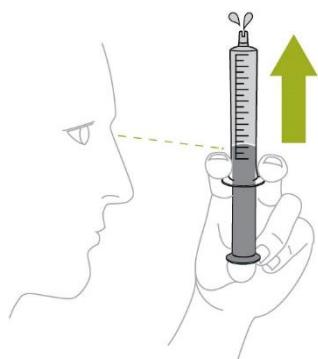


Figura 2

- Verificați din nou măsurarea Noxafil din seringă. Dacă este mai puțin decât doza prescrisă, puneți vârful crestat înapoi în măsura dozatoare pentru amestecare cu Noxafil și trageți pistonul înapoi până când ajungeți la marcajul dozei potrivite. (Figura 2)

### Pasul 13. Dați Noxafil copilului dumneavoastră

- Așezați ușor seringă în gura copilului dumneavoastră, astfel încât vârful crestat să-i atingă interiorul obrazului.



- Împingeți ușor pistonul pentru a da doza de Noxafil. Este important pentru copilul dumneavoastră să ia toată doza (este în regulă dacă rămâne foarte puțin în vârful crestat al seringii).

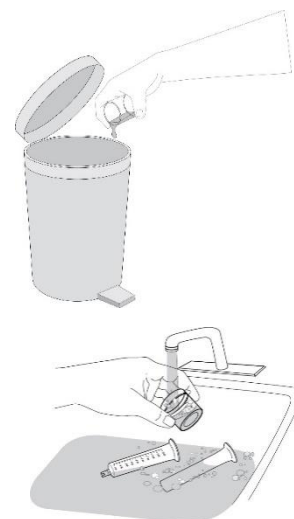
#### Rețineți:

- Dacă copilul dumneavoastră vomită sau scuipă întreaga doză în decurs de 15 minute de la administrarea Noxafil, doza poate fi repetată o dată. Dacă vi se întâmplă acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Utilizați doar solventul din kit. Nu amestecați Noxafil cu lapte, suc sau apă.

### Pasul 14. Curățați măsura dozatoare și seringile

**Notă:** Seringile și măsurile dozatoare pentru amestecare trebuie reutilizate. Nu aruncați seringile și măsurile dozatoare pentru amestecare furnizate, până când nu sunt utilizate toate plicurile Noxafil. Dacă seringile nu pot fi spălate și reutilizate, în ambalajul 2 sunt furnizate seringi suplimentare.

- Aruncați restul de Noxafil rămas din măsura dozatoare pentru amestecare în coșul de gunoi menajer. **Nu îl turnați în chiuvetă.**
- Scoateți pistoanele din seringile pe care le-ați utilizat.
- Spălați manual seringile, pistoanele și măsura dozatoare pentru amestecare cu apă caldă și detergent lichid de vase. **Nu spălați în mașina de spălat vase.**
- Clătiți cu apă și lăsați să se usuce la aer.
- Puneți totul într-un loc curat și uscat.



### Pasul 15. După ce au fost utilizate toate plicurile Noxafil

- După ce ați utilizat ultimul plic Noxafil din această cutie, veți avea solvent rămas în flacon. Aruncați solventul rămas și toate componentele kit-ului.