

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Posaconazol Accord 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 462 mg (20 mmoli).

Fiecare flacon conține ciclodextrină 6,680 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră până la galbenă, lipsită de particule vizibile.

Ph-ul soluției este cuprins între 2 și 3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Posaconazol Accord este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1):

- Aspergiloză invazivă

Posaconazol Accord este indicat pentru utilizarea în tratamentul următoarelor infecții fungice la adulți și 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.

De asemenea, posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat și pentru profilaxia infecțiilor fungice sistemice la următorii pacienți adulți, 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 grefă contra gazdă (BGcG) și care prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor fungice sistemice.

Pentru utilizare în candidoză orofaringiană, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru posaconazol suspensie orală

4.2 Doze și mod de administrare

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

Posaconazolul este disponibil și pentru administrare orală (Posaconazol 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

Indicație	Doza și durata tratamentului (vezi pct. 5.2)
Tratamentul aspergilozei invazive (numai pentru adulți)	Doza de încărcare de 300 mg posaconazol (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. 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	Adulți Doza de încărcare de 300 mg posaconazol 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. Copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani: Doza de încărcare de 6 mg/kg (până la maximum 300 mg) de două ori pe zi în prima zi,

	după care 6 mg/kg (până la maximum 300 mg) o dată pe zi. Durata tratamentului se stabilește în funcție de severitatea bolii de bază, de revenirea din starea de imunosupresie și de răspunsul clinic.
Profilaxia infecțiilor fungice sistemice	Adulți Doza de încărcare de 300 mg posaconazol 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 posaconazol trebuie inițiată cu câteva zile înainte de debutul anticipat al neutropeniei și trebuie continuată timp de încă 7 zile după creșterea numărului de neutrofile peste 500 celule pe mm³. Copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani până la mai puțin de 18 ani: Doza de încărcare de 6 mg/kg (până la maximum 300 mg) de două ori pe zi în prima zi, după care 6 mg/kg (până la maximum 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 sindroame mielodisplazice, profilaxia cu Posaconazol trebuie inițiată cu câteva zile înainte de debutul anticipat al neutropeniei și trebuie continuată timp de încă 7 zile după creșterea numărului de neutrofile peste 500 celule per mm³.

Posaconazol trebuie administrat printr-o linie venoasă centrală, care include un cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) prin perfuzare intravenoasă lentă în aproximativ 90 de minute. Posaconazol 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 Posaconazol trebuie utilizate la acești pacienți cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea Posaconazol 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 (de clasă C în clasificarea Child-Pugh a bolii hepatice cronice) asupra farmacocineticii posaconazolului demonstrează o creștere a expunerii plasmatice comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, dar nu sugerează necesitatea ajustării

dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Se recomandă precauție din cauza potențialului pentru expunere plasmatică crescută.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea posaconazol la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date clinice.

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

Mod de administrare

Posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat (vezi pct. 6.6) înainte de administrare. Posaconazolul trebuie administrat printr-o linie venoasă centrală, atașată unui cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) prin perfuzare intravenoasă (i.v.) lentă, în aproximativ 90 de minute (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

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

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

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 azolice. Utilizarea Posaconazol la pacienții cu hipersensibilitate la alți compuși azolici 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. Abordarea terapeutică a pacientului trebuie să includă evaluarea funcției hepatice prin analize de laborator (în special teste funcționale hepatice și bilirubină).

În cazul apariției de semne și simptome clinice care sugerează apariția unei afecțiuni hepatice trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu posaconazol.

Prelungirea intervalului QTc

Administrarea unor azoli s-a asociat cu prelungirea intervalului QTc. Posaconazol nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 și care sunt cunoscute a prelungi intervalul QTc (vezi pct. 4.3 și 4.5). Posaconazol trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene, cum sunt:

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

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

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

Interacțiuni medicamentoase

Posaconazolul este un inhibitor al CYP3A4 și trebuie utilizat numai 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 azolice, care includ posaconazol, este rezervată pacienților cărora li se administrează

un alcaloid din vinca, care include vincristina, care nu au opțiuni alternative de tratament antifungic (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea venetoclaxului

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

Antibioticele de tipul rifampicinei (rifampicină, rifabutină), 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 după administrarea intravenoasă de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt în general mai mari decât cele obținute cu posaconazol suspensie orală. După administrarea posaconazol, concentrațiile plasmatice de posaconazol pot crește în timp, la unii pacienți (vezi pct. 5.2).

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).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu 465 mg (20,2 mmoli) per flacon, echivalent cu 23% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 47% din consumul maxim zilnic admis de sodiu recomandată de OMS .

Posaconazol Accord 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este considerat cu conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează un regim alimentar cu restricție de sodiu.

Posaconazol Accord conține ciclodextrine (Betadex sulfobutileter sodic)

Acest medicament conține 6,680 mg de ciclodextrină 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 plasmatice ale posaconazolului.

Rifabutină

Rifabutina (300 mg o dată pe zi) a scăzut C_{max} (concentrația plasmatică maximă) și ASC (aria de sub

curba concentrație plasmatică – timp) a posaconazolului cu 57% și, respectiv 51%. Administrarea concomitentă de posaconazol și rifabutină sau inductori similari (de exemplu rifampicina) trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul pentru pacient depășește riscul. Vezi mai jos și informațiile privind efectul posaconazolului asupra concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei.

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoină

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

Efectele posaconazolului asupra altor medicamente

Posaconazolul este un inhibitor puternic al CYP3A4. Administrarea concomitentă de posaconazol și substanțe substrat ale CYP3A4 poate duce la creșteri foarte mari ale expunerii la substanțe substrat ale CYP3A4, cum este exemplificat mai jos pentru tacrolimus, sirolimus, atazanavir și midazolam. Se recomandă precauție în timpul utilizării concomitente a posaconazolului cu substanțe substrat ale CYP3A4, administrate intravenos, și poate fi necesară reducerea dozei acestora. Dacă posaconazolul este utilizat concomitent cu substanțe substrat ale CYP3A4, administrate pe cale orală, și pentru care creșterea concentrațiilor plasmatice poate fi asociată cu reacții adverse inacceptabile, concentrațiile plasmatice ale substanței substrat a CYP3A4 și/sau reacțiile adverse trebuie monitorizate atent, iar doza ajustată în consecință.

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

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

Alcaloizi din ergot

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

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

Posaconazolul poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor HMG-CoA reductazei care sunt metabolizați de către CYP3A4. Tratamentul cu acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu posaconazol, deoarece concentrațiile plasmatice crescute au fost asociate cu 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 azolice, care includ posaconazol, este rezervată pacienților cărora li se administrează un alcaloid din vinca, care include vincristina, care nu au opțiuni alternative de tratament antifungic.

Rifabutină

În administrare orală, posaconazol a crescut C_{max} și ASC pentru rifabutină cu 31% și, respectiv 72%. Trebuie evitată administrarea în asociere de posaconazol și rifabutină cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacient depășesc riscurile (vezi de asemenea informațiile de mai sus despre efectul rifabutinei asupra concentrațiilor plasmatice de posaconazol). În cazul administrării acestor medicamente în asociere, se recomandă monitorizarea atentă a hemoleucogramei complete și a reacțiilor adverse care pot apare în cazul creșterii concentrației plasmatice de rifabutină (de exemplu uveită).

Sirolimus

Administrarea 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, care includ nefrotoxicitate și un caz letal de leucoencefalopatie, determinate de concentrațiile crescute de ciclosporină. În cazul inițierii tratamentului cu posaconazol la pacienții care primesc deja ciclosporină, doza de ciclosporină trebuie redusă (de exemplu la aproximativ trei sferturi din doza curentă). În continuare, pe parcursul administrării concomitente, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile sanguine de ciclosporină, iar în momentul întreruperii tratamentului cu posaconazol doza de ciclosporină trebuie ajustată după cum este necesar.

Tacrolimus

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

posaconazol, iar doza de tacrolimus trebuie ajustată, dacă este necesar.

Inhibitorii proteazei HIV

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

Midazolam și alte benzodiazepine metabolizate de către CYP3A4

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

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

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

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

Digoxină

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

Sulfonilureice

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

Acidul 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 de 300 mg posaconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, în asociere cu venetoclax 50 mg și 100 mg timp de 7 zile la 12 pacienți, a crescut C_{max} pentru venetoclax de 1,6 ori, respectiv 1,9 ori și ASC 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 de vârstă 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 evident riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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%). Prin urmare, 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 într-un interval mai lung 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 înscrși 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 cel 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 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 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%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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*

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

Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	hipertensiune arterială hipotensiune arterială, tromboflebită, vasculită embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Mai puțin frecvente: Rare:	tuse, epistaxis, sughit, congestie nazală, durere pleuritică, tahipnee hipertensiune pulmonară, pneumonie interstițială, pneumonită
Tulburări gastrointestinale Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	greață vărsături, durere abdominală, diaree, dispepsie, xerostomie, flatulență, constipație, disconfort la nivelul zonei anorectale pancreatită, distensie abdominală, enterite, disconfort epigastric, eructație, boală de reflux gastroesofagian, edem bucal hemoragii gastrointestinale, ileus
Tulburări hepatobiliare Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	creșterea valorilor testelor funcționale hepatice (creșterea ALT, creșterea AST, creșterea bilirubinei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea GGT) leziuni hepatocelulare, hepatită, icter, hepatomegalie, colestază, toxicitate hepatică, anomalii ale funcției hepatice insuficiență hepatică, hepatită colestatică, hepatosplenomegalie, sensibilitate hepatică, asterixis
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare:	erupție cutanată tranzitorie, prurit ulcerații bucale, alopecie, dermatită, eritem, peteșii sindrom Stevens-Johnson, erupție veziculară
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Mai puțin frecvente:	durere de spate, dureri cervicale, dureri musculo-scheletice, dureri ale extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare Mai puțin frecvente: Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, creșterea creatininei sanguine acidoză tubulară renală, nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului Mai puțin frecvente: Rare:	tulburări menstruale durere la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: Mai puțin frecvente:	pirexie (febră), astenie, fatigabilitate

Rare:	edem, durere, frisoane, greață, disconfort la nivelul pieptului, intoleranță la medicament, stare de nervozitate, durere la locul de perfuzare, flebită la locul de perfuzare, tromboză la locul de perfuzare, inflamarea mucoasei
Investigații diagnostice Mai puțin frecvente:	edem lingual, edem facial
	modificarea concentrațiilor medicamentului, valori sanguine scăzute de fosfor, radiografie toracică anormală

* Pe baza reacțiilor adverse observate pentru suspensia orală, comprimate gastrorezistente și concentrat pentru soluție perfuzabilă 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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 α -demetilază (CYP51), care catalizează o etapă esențială în biosinteza ergosterolului.

Microbiologie

S-a demonstrat *in vitro* faptul că posaconazolul este activ împotriva următoarelor microorganisme: specii de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*),

specii de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, și specii de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* și *Rhizopus*. Datele de microbiologie sugerează că posaconazolul este activ împotriva *Rhizomucor*, *Mucor* și *Rhizopus*; cu toate acestea, datele clinice sunt în prezent prea limitate pentru a evalua eficacitatea posaconazolului împotriva acestor agenți cauzali.

Sunt disponibile următoarele date in vitro, dar semnificația clinică a acestora nu este cunoscută. Într-un studiu de supraveghere de >3000 izolate clinice de mușegai, din perioada 2010-2018, 90% din fungii non-*Aspergillus*, au prezentat in vitro următoarea concentrație minimă inhibitorie: 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*: 0,25 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

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

Valori critice

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

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

Experiență clinică

Rezumatul studiului de complementaritate efectuat cu posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

În studiul 5520 au fost înrolați un total de 279 pacienți, din care la 268 s-a administrat cel puțin o doză

de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă. Cohorta 0 a fost concepută pentru a evalua tolerabilitatea la o doză unică de posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă atunci când este administrată printr-o linie venoasă centrală.

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

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

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

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

Rezumatul 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 comprimate, 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 (intravenos), 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). 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 adjudecare 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.

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

	Posaconazol		Voriconazol		
Populație	N	n (%)	N	n (%)	Diferență* (ÎI 95%)
Mortalitatea în cadrul ITT la Ziua 4	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.					

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

	Posaconazol		Voriconazol		
Populație	N	Succes (%)	N	Succes (%)	Diferență* (ÎI 95%)
Răspuns clinic global în cadrul FAS la 6 săptămâni	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2, 10,1)
Răspuns clinic global în cadrul FAS la 12 săptămâni	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9, 7,1)
* Răspuns 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 între 2 și 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 de pacienți tratați cu medicamente disponibile (cele menționate mai sus) în majoritatea cazurilor în același timp și în aceleași centre ca pacienții tratați cu posaconazol. Majoritatea cazurilor de aspergiloză au fost considerate refractare la tratamentul anterior în ambele grupuri, atât în cel cu posaconazol (88%) cât și în grupul de control extern (79%).

După cum se prezintă în Tabelul 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%)
Rata de succes pe specii Toate speciile de <i>Aspergillus</i> confirmate micologic. ¹		
	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

¹ Include alte specii sau specii mai puțin cunoscute necunoscute

Specii de Fusarium

11 din 24 de pacienți cu diagnostic stabilit sau suspiciune de fusarioză 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 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 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 ^a	Valoarea-P
Procentul (%) de pacienți cu IFI dovedite/probabile			
Perioada de tratament^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
Perioada de timp stabilită^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Toți randomizați

e: Toți tratați

Tabel 7. Rezultate din studiile clinice de profilaxie a infecțiilor fungice sistemice

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

316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)
------------------	-----------	------------

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

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

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

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

d. Toți randomizați

e. Toți tratați

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

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

Copii și adolescenți

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

Trei pacienți cu vârsta cuprinsă între 14-17 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 (posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă) au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta între 2 ani și 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 posaconazol la copii cu vârsta sub 2 ani Nu sunt disponibile date.

Evaluarea electrocardiografică

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Relații farmacocinetică/farmacodinamie

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

Distribuție

După administrarea a 300 mg posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă pe parcursul a 90 minute, concentrația plasmatică medie maximă la sfârșitul perfuziei a fost 3280 ng/ml (74% CV).

Posaconazolul prezintă o farmacocinetică proporțională cu dozele, după doze unice și multiple în intervalul de doze terapeutic (200-300 mg). Posaconazolul are un volum de distribuție de 261 l, indicând distribuție extravasculară.

Posaconazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (> 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

După administrarea posaconazol 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acesta se elimină lent, cu 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 izotopul de ^{14}C radiocativ, radioactivitatea s-a regăsit preponderent în scaun (77% din doza marcată radioactiv), iar componenta 57 majoritară a fost compusul de bază (66% din doza marcată radioactiv). Clearance-ul renal reprezintă o cale minoră de eliminare, 14 % din doza marcată radioactiv fiind excretată în urină (< 0,2 % din doza marcată radioactiv este compusul de bază).

Concentrațiile plasmatică 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 plasmatică 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.

Tabelul 8. Valoarea mediană estimată în populație (a 10-a percentilă, a 90-a percentilă) pentru concentrațiile plasmatică 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_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Comprimat- (Repaus alimentar)	Profilaxie	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Tratamentul aspergilozei invazive	1,780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Concentrat pentru soluție perfuzabilă	Profilaxie	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Tratamentul aspergilozei invazive	2240 (1230; 4160)	1780 (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 posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă la copii și adolescenți (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 copii și adolescenți cu neutropenie, cu vârsta între 2 ani și 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).

Tabelul 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 _{0-24 ore} (ng· oră/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (ore)	Cl/F‡ (l/oră)
2 până la <7 ani	IV	17	31100 (48,9)	1300 (48,9)	3060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57- 1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23000 (47,3)	960 (47,3)	1,510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17- 7,92)	4,60 (35,2)
7 până la 17 ani	IV	24	44200 (41,5)	1840 (41,5)	3340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33- 6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25000 (184,3)	1040 (184,3)	1370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00- 4,00)	8,39 (190,3)
IV= posaconazol concentrat pentru soluție perfuzabilă; PFS=posaconazol pulbere gastrorezistentă și solvent pentru suspensie orală; ASC _{0-24 hours} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero până la 24 ore; C _{max} = concentrația maximă observată; C _{min} = concentrația plasmatică minimă observată; T _{max} = timpul concentrației maxime observate; Cl/F = clearance-ul aparent total în organism * C _{med} = concentrațiile medii în timp (adică ASC _{0-24 ore/24 ore}) † Mediană (minim-maxim) ‡ Clearance (Cl pentru i.v. 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_{med}) de posaconazol la starea de echilibru de aproximativ 1200 ng/ml și C_{med} ≥ 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} ≥ 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 cu 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_{med} a posaconazolului este, în general, comparabilă între pacienții tineri și cei vârstnici (≥ 65 ani); cu toate acestea, C_{med} 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 vor fi 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 m²); prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), 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 plasmatice 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 ≥ 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 8,9 ori mai mari decât concentrațiile obținute la doze terapeutice la om nu s-au evidențiat modificări electrocardiografice, inclusiv ale intervalelor QT și QTc la administrarea a 300 mg în perfuzie intravenoasă. Ecocardiografia nu a evidențiat semne de decompensare cardiacă într-un studiu farmacologic de siguranță cu doze repetate, la șobolani, la expuneri sistemice de 2,2 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice. S-au observat valori crescute ale tensiunii arteriale sistolice (de până la 29 mm-Hg) la șobolani și maimuțe la expuneri sistemice de 2,2 și respectiv 8,9 ori mai mari decât cele atinse la doze terapeutice la om.

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

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

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

Într-un studiu non-clinic folosind administrarea intravenoasă a posaconazolului la câini foarte tineri (administrat de la vârsta de 2-8 săptămâni) a fost observată o creștere a incidenței de mărire a ventriculului cerebral la animalele tratate comparativ cu animalele de control. Nu a fost observată nicio diferență între incidența de mărire a ventriculului cerebral la animalele de control și animalele tratate după perioada ulterioară de 5 luni fără tratament. Nu s-au înregistrat tulburări neurologice, de comportament sau legate de dezvoltare la câinii care au prezentat aceste modificări și nu s-a observat

nicio modificare similară la nivel cerebral la câinii tineri (cu vârsta cuprinsă între 4 zile și 9 luni) cărora li s-a administrat posaconazol oral 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 sulfobutileter sodic (SBECD)
Edetat disodic
Acid clorhidric (concentrat) (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Posaconazol 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

2 ani

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la 2 ° C - 8 ° C. Din punct de vedere microbiologic, odată diluat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de utilizare și condițiile de utilizare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider la 2 ° C - 8 ° C.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, 20 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutlic și capsă detașabilă de culoare albastră din aluminiu, conținând 16,7 ml de soluție.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de administrare pentru Posaconazol Accord 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă:

- Se aduce flaconul de Posaconazol Accord 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă 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, care include un cateter venos central sau cateter venos central inserat periferic (CVP) în perfuzie intravenoasă lentă în aproximativ 90 minute. Posaconazol Accord 300 mg 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).**
- Posaconazol Accord 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este numai pentru o singură administrare.

Următoarele medicamente pot fi administrate simultan prin aceeași linie intravenoasă (sau cateter), cu Posaconazol 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 B
Bitartrat de noradrenalină
Clorură de potasiu
Clorhidrat de vancomicina

Orice medicamente care nu sunt enumerate în tabelul de mai sus trebuie administrate concomitent cu Posaconazol prin aceeași linie intravenoasă (sau cateter).

Posaconazol Accord 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie inspectat vizual pentru particule vizibile înainte de administrare. Soluția de posaconazol variază de la incoloră la galbenă deschis. Variațiile de culoare în acest interval nu afectează calitatea medicamentului.

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

Posaconazol nu trebuie diluat cu:

Soluție Ringer lactat
Glucoză 5% și soluție Ringer lactat
Bicarbonat de sodiu 4,2%

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

glucoză 5% în apă
clorură de sodiu 0,9%
clorură de sodiu 0,45%
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%
glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%
glucoză 5% și KCl 20 mEq

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15208/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019
Data reînnoirii autorizației: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024