

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém aproximadamente 1,75 g de glucose em 5 ml de suspensão.

Este medicamento contém 10 mg de benzoato de sódio (E211) em 5 ml de suspensão.

Este medicamento contém até 1,25 mg de álcool benzílico em 5 ml de suspensão.

Este medicamento contém até 24,75 mg de propilenoglicol (E1520) em 5 ml de suspensão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

Suspensão de cor branca

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

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

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

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de Noxafil concentrado para solução para perfusão e de comprimidos gastroresistentes para utilização no tratamento primário da aspergilose invasiva.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Não intercambialidade entre Noxafil suspensão oral e Noxafil comprimidos ou Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastroresistente

Noxafil suspensão oral está indicado apenas para a população adulta (≥ 18 anos de idade). Outra formulação (Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastroresistente) está disponível para doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade.

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

Posologia

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

A posologia recomendada é apresentada na Tabela 1.

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

Indicação	Dose e duração da terapêutica (Ver secção 5.2)
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	200 mg (5 ml) quatro vezes por dia. Em alternativa, os doentes que conseguem tolerar alimentos ou um suplemento nutricional devem tomar 400 mg (10 ml) duas vezes por dia durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional. A duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Candidíase orofaríngea	Dose de carga de 200 mg (5 ml) uma vez por dia no primeiro dia, seguida de 100 mg (2,5 ml) uma vez por dia durante 13 dias. Cada dose de Noxafil deve ser administrada durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional em doentes que não conseguem tolerar alimentos, por forma a potenciar a absorção oral e a assegurar uma exposição adequada.

Indicação	Dose e duração da terapêutica (Ver secção 5.2)
Profilaxia de infeções fúngicas invasivas	200 mg (5 ml) três vezes por dia. Cada dose de Noxafil deve ser administrada durante ou imediatamente após uma refeição ou um suplemento nutricional em doentes que não conseguem tolerar alimentos, por forma a potenciar a absorção oral e a assegurar uma exposição adequada. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm ³ .

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral

A suspensão oral tem que ser bem agitada antes da utilização.

4.3 Contraindicações

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

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações ligeiras a moderadas dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais. Posaconazol deve ser utilizado com precaução nos doentes que apresentem compromisso hepático devido à experiência clínica limitada e à possibilidade dos níveis plasmáticos de posaconazol serem mais elevados nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com posaconazol deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina). Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com posaconazol caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

Prolongamento do intervalo QTc

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

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

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

Interações medicamentosas

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

Midazolam e outras benzodiazepinas

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

Toxicidade da vincristina

A administração concomitante de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, com vincristina tem sido associada a neurotoxicidade e outras reações adversas graves, incluindo convulsões, neuropatia periférica, síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética e íleus paralítico. O uso de antifúngicos do grupo dos azóis, incluindo posaconazol, em doentes a receber um

alcaloide da vinca, incluindo vincristina, deve ser reservado para doentes que não tenham terapêutica antifúngica alternativa (ver secção 4.5).

Toxicidade de venetoclax

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A, incluindo posaconazol, com o substrato de CYP3A4 venetoclax pode aumentar a toxicidade de venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral (SLT) e neutropenia (ver secções 4.3 e 4.5). Consultar o RCM de venetoclax para informação mais detalhada.

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

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

Disfunção gastrointestinal

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

Glucose

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

Sódio

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

Benzoato de sódio

Este medicamento contém 10 mg de benzoato de sódio (E211) em 5 ml de suspensão.

Álcool benzílico

Este medicamento contém até 1,25 mg de álcool benzílico em 5 ml de suspensão. O álcool benzílico pode causar reações anafilactóides.

Propilenoglicol

Este medicamento contém até 24,75 mg de propilenoglicol (E1520) em 5 ml de suspensão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

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

Antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de prótons

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

Alimentos

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

Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

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

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

A administração concomitante de posaconazol e terfenadina, astemizol, cisaprida, pimizida, halofantrina ou quinidina está contraindicada. A administração concomitante poderá resultar num

aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, conduzindo a um prolongamento do intervalo QTc e a ocorrências raras de *torsades de pointes* (ver secção 4.3).

Alcaloides ergotamínicos

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

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

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

Alcaloides da vinca

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

Rifabutina

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

Sirolimus

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

Ciclosporina

Nos doentes submetidos a transplante cardíaco e tratados com doses estabilizadas de ciclosporina, posaconazol suspensão oral 200 mg uma vez por dia aumentou as concentrações de ciclosporina, tornando necessário proceder a reduções da dose. Nos estudos de eficácia clínica, foram notificados casos de níveis elevados de ciclosporina, resultando em reacções adversas graves, incluindo nefrotoxicidade e um caso de leucoencefalopatia fatal. Quando se inicia o tratamento com posaconazol em doentes que já estejam a receber ciclosporina, a dose de ciclosporina deverá ser reduzida (por

exemplo para cerca de três quartos da dose atual). Seguidamente, os níveis sanguíneos de ciclosporina deverão ser cuidadosamente monitorizados durante a administração concomitante e à altura da interrupção do tratamento com posaconazol, procedendo-se ao ajuste da dose de ciclosporina conforme necessário.

Tacrolimus

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

Inibidores da protease VIH

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

Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4

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

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

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

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

Digoxina

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

Sulfonilureias

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

Ácido all-trans retinoico (ATRA) ou tretinoína

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

Venetoclax

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de posaconazol suspensão oral foi avaliada em > 2.400 doentes e voluntários saudáveis envolvidos em estudos clínicos, e através da experiência pós-comercialização. As reações adversas

graves relacionadas mais frequentemente notificadas incluíram náuseas, vômitos, diarreia, pirexia e aumento da bilirrubina.

Lista tabelada de reações adversas

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

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

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

Vasculopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorretal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
Afeções hepatobiliares Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias Pouco frequentes: Raros:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada acidose tubular renal, nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama Pouco frequentes: Raros:	perturbação menstrual dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, inflamação da mucosa edema da língua, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Pouco frequentes:	alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

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

§ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeções hepatobiliares

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados dos triazóis, código ATC: J02A C04

Mecanismo de ação

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

Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

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

Resistência

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

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

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

Valores ECOFF EUCAST:

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

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

Limites de suscetibilidade (Breakpoints)

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

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

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

Associações com outros agentes antifúngicos

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

Relações de farmacocinética / farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado final clínico. O rácio crítico para os doentes com infeções a *Aspergillus* foi ~200. É particularmente importante tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 relativas aos regimes posológicos recomendados e aos efeitos dos alimentos na absorção).

Experiência clínica

Resumo do estudo de posaconazol suspensão oral

Aspergilose invasiva

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

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

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

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Êxito por Espécies		
Todas confirmadas micologicamente		
<i>Aspergillus</i> spp. 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 %)

Fusarium spp.

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

Cromoblastomicose/Micetoma

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

Coccidioidomicose

11 de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

Tratamento de Candidíase Orofaringea (COF) sensível a azóis

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

As taxas de resposta clínica do estudo acima referido estão indicadas na Tabela 4 abaixo.

Foi demonstrada a não inferioridade do posaconazol face ao fluconazol para as taxas de sucesso clínico no Dia 14, assim como às 4 semanas após o fim do tratamento.

Tabela 4. Taxas de sucesso clínico na Candidíase Orofaringea

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

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

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

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

¹ Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

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

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

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

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

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a	Valor de P
Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis			
Período em tratamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Período de tempo fixo^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

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

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

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a
Proporção (%) de doentes com Aspergilose comprovada/provável		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

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

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

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

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

População pediátrica

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

Avaliação eletrocardiográfica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Efeitos dos alimentos sobre a absorção oral em voluntários saudáveis

A absorção de posaconazol foi aumentada significativamente quando se administrou 400 mg de posaconazol (uma vez por dia) durante ou imediatamente após uma refeição de alto teor lipídico (~ 50 gramas de lípidos) em comparação com a administração antes da refeição, com um aumento da

C_{max} e AUC de aproximadamente 330% e 360%, respetivamente. A AUC do posaconazol é: 4 vezes superior quando administrado com uma refeição de alto teor lipídico (~ 50 gramas de lípidos) e cerca de 2,6 vezes superior quando administrado durante uma refeição não lipídica ou suplemento nutricional (14 gramas de lípidos), comparativamente à obtida no estado de jejum (ver secções 4.2 e 4.5).

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Farmacocinética em populações especiais

Crianças (< 18 anos)

Após a administração de 800 mg por dia de posaconazol sob a forma de dose repartida para tratamento de infeções fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas médias no vale obtidas em 12 doentes com idades entre os 8 – 17 anos de idade (776 ng/ml) foram semelhantes às concentrações obtidas em 194 doentes com idades compreendidas entre os 18-64 anos de idade (817 ng/ml). Igualmente, em estudos de profilaxia, a concentração média de posaconazol no estado estacionário (C_{med}) foi comparável entre dez adolescentes (13-17 anos de idade) com a C_{med} alcançada em adultos (\geq 18 anos de idade). Num estudo com 136 doentes neutropénicos pediátricos, dos 11 meses aos 17 anos, tratados com posaconazol suspensão oral em doses até 18 mg/kg/dia divididas em três vezes por dia, aproximadamente 50% atingiu o objetivo previamente definido (Dia 7 C_{med} entre 500 ng/ml-2.500 ng/ml). De uma forma geral, a exposição foi tendencialmente maior em doentes mais velhos (7 a <18 anos) relativamente a doentes mais jovens (2 a <7 anos).

Sexo

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

Idosos

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

Raça

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

Peso

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso Hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80
Simeticone
Benzoato de sódio (E211)
Citrato de sódio di-hidratado
Ácido cítrico mono-hidratado
Glicerol
Goma xantana
Glucose líquida
Dióxido de titânio (E171)
Essência artificial de cereja, contendo álcool benzílico e propilenoglicol (E1520)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 3 anos

Após a primeira abertura da embalagem: 4 semanas

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

105 ml de suspensão oral em frasco (vidro âmbar de tipo IV) fechado com tampa de segurança à prova de criança, em plástico (polipropileno) e colher doseadora (polistireno) com duas graduações: 2,5 ml e 5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/05/320/001

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

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005
Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 100 mg de posaconazol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente (comprimido)

Comprimido em forma de capsula, com revestimento de cor amarela, com 17,5 mm de comprimento e com gravação “100” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Noxafil comprimidos gastrorresistentes estão indicados no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

- Aspergilose invasiva

Noxafil comprimidos gastrorresistentes estão indicados no tratamento das seguintes infeções fúngicas em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos.

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

Noxafil comprimidos gastrorresistentes estão igualmente indicados na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

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

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento Noxafil suspensão oral para utilização na candidíase orofaríngea.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Não intercambialidade entre Noxafil comprimidos e Noxafil suspensão oral

O comprimido não é para ser utilizado de forma intercambiável com a suspensão oral devido a diferenças entre estas duas formulações na frequência posológica, administração com alimentos e concentração plasmática atingida. Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação.

Posologia

Noxafil está também disponível sob a forma de suspensão oral de 40 mg/ml, concentrado para solução para perfusão de 300 mg e 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. Os comprimidos de Noxafil geralmente providenciam maior exposição plasmática do que a suspensão oral de Noxafil, tanto em jejum como após uma refeição. Desta forma, os comprimidos são a formulação preferida em relação à suspensão oral para otimizar as concentrações plasmáticas.

A posologia recomendada em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e em adultos é apresentada na Tabela 1.

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente é recomendado para via oral em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou inferior a 40 kg. Consultar o RCM do pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente para informação adicional sobre posologia.

Tabela 1. Dose recomendada em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg e em adultos de acordo com a indicação

Indicação	Dose e duração da terapêutica (Ver secção 5.2)
Tratamento da aspergilose invasiva (apenas para adultos)	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg ou 300 mg de concentrado para solução para perfusão) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg ou 300 mg de concentrado de solução para perfusão) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose de comprimido pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração recomendada do tratamento é de 6-12 semanas. Só é apropriado alternar entre a administração intravenosa e a via oral quando indicado clinicamente.
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.

<p>Profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas</p>	<p>Dose de carga de 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm³.</p>
---	--

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de posaconazol em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados clínicos disponíveis.

Modo de administração

Via oral

Os comprimidos gastrorresistentes de Noxafil podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com água e não devem ser esmagados, mastigados ou partidos.

4.3 Contraindicações

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

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações ligeiras a moderadas dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais. Posaconazol deve ser utilizado com precaução nos doentes que apresentem compromisso hepático devido à experiência clínica limitada e à possibilidade dos níveis plasmáticos de posaconazol serem mais elevados nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com posaconazol deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina). Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com posaconazol caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

Prolongamento do intervalo QTc

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

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

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

Interações medicamentosas

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

Midazolam e outras benzodiazepinas

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

Toxicidade da Vincristina

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

Toxicidade de venetoclax

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A, incluindo posaconazol, com o substrato de CYP3A4 venetoclax, pode aumentar a toxicidade de venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral (SLT) e neutropenia (ver secções 4.3 e 4.5). Consultar o RCM de venetoclax para informação mais detalhada.

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

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

Exposição plasmática

As concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de comprimidos de posaconazol são geralmente superiores às obtidas com a suspensão oral de posaconazol. Em alguns doentes as concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de posaconazol comprimidos podem aumentar ao longo do tempo (ver secção 5.2).

Disfunção gastrointestinal

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

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

Antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes quando os comprimidos de posaconazol foram utilizados concomitantemente com antiácidos, antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões. Não é necessário qualquer ajuste da dose dos comprimidos de posaconazol quando estes são utilizados concomitantemente com antiácidos, antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões.

Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

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

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

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

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

Alcaloides ergotamínicos

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

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

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

Alcaloides da vinca

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

Rifabutina

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

Sirolimus

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

Ciclosporina

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

Tacrolimus

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

Inibidores da protease VIH

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

Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4

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

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

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

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

Digoxina

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

Sulfonilureias

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

Ácido all-trans retinoico (ATRA) ou tretinoína

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

Venetoclax

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

Posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (3,4 vezes o regime de 300 mg comprimidos com base nas concentrações plasmáticas no estado-estacionário em doentes) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (2,6 vezes o regime de 300 mg comprimidos com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em doentes). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança resultam principalmente de estudos com a suspensão oral.

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

Comprimidos de posaconazol

A segurança de posaconazol comprimidos foi avaliada em 104 voluntários saudáveis e 230 doentes envolvidos num estudo clínico de profilaxia antifúngica.

A segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos foi avaliada em 288 doentes envolvidos num estudo clínico para o tratamento da aspergilose fúngica dos quais 161 doentes receberam concentrado para solução para perfusão e 127 doentes receberam a formulação em comprimidos.

A formulação em comprimidos foi estudada em doentes com LMA e SMD e doentes após TCEH, com ou sem risco de Doença de Enxerto contra Hospedeiro (DEVH) apenas. A duração máxima da

exposição à formulação de comprimidos foi mais curta do que com a suspensão oral. A exposição plasmática resultante da formulação em comprimidos foi maior do que a observada com a suspensão oral.

A segurança de posaconazol comprimidos foi avaliada em 230 doentes envolvidos no estudo clínico principal. Os doentes foram incluídos num estudo não comparativo de farmacocinética e segurança para os comprimidos de posaconazol, quando administrados em profilaxia antifúngica. Os doentes eram imunodeprimidos com situações subjacentes, incluindo malignidade hematológica, neutropenia pós-quimioterapia, DEVH e pós TCEH. A terapêutica com posaconazol foi administrada durante um período médio de 28 dias. Vinte doentes receberam 200 mg diários e 210 doentes receberam 300 mg diários (após dosagem duas vezes por dia no Dia 1 em cada coorte).

A segurança de posaconazol comprimidos e concentrado para solução para perfusão foi também estudada num estudo controlado de tratamento da aspergilose invasiva. A duração máxima do tratamento da aspergilose invasiva foi semelhante à estudada com a suspensão oral para tratamento de resgate e superior à estudada com os comprimidos ou com o concentrado para solução para perfusão em profilaxia.

Lista tabelada de reações adversas

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplénico síndrome urémica hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
Doenças do sistema imunitário Pouco frequentes: Raros:	reação alérgica reação de hipersensibilidade
Doenças endócrinas Raros:	insuficiência suprarrenal, diminuição da gonadotrofina no sangue, pseudoaldosteronismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes: Pouco frequentes:	desequilíbrio electrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia hiperglicemia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico Pouco frequentes: Raros:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono perturbação psicótica, depressão

Doenças do sistema nervoso Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
Afeções oculares Pouco frequentes: Raros:	visão turva, fotofobia, acuidade visual diminuída diplopia, escotoma
Afeções do ouvido e do labirinto Raros:	deficiência auditiva
Cardiopatias Pouco frequentes: Raros:	síndrome de QT longo [§] , eletrocardiograma anormal [§] , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia <i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
Vasculopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorretal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
Afeções hepatobiliares Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades

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

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

§ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeções hepatobiliares

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência em sobredosagem com os comprimidos de posaconazol.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados dos triazóis, código ATC: J02A C04.

Mecanismo de ação

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

Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

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

Resistência

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

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

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

Valores ECOFF EUCAST:

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

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

Limites de suscetibilidade (*Breakpoints*)

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

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

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

Associações com outros agentes antifúngicos

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

Experiência clínica

Resumo do estudo de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos na aspergilose invasiva

A segurança e eficácia de posaconazol no tratamento de doentes com aspergilose invasiva foram avaliadas num estudo controlado de dupla ocultação (estudo-69) em 575 doentes com infeções fúngicas invasivas comprovadas, prováveis ou possíveis segundo o critério EORTC/MSG.

Os doentes foram tratados com posaconazol (n=288) concentrado para solução para perfusão ou com comprimidos com uma dose de 300 mg QD (BID no Dia1). Os doentes do grupo comparador foram tratados com voriconazol (n=287) administrado por via intravenosa numa dose de 6 mg/kg BID no Dia 1 seguida por 4 mg/kg BID, ou por via oral numa dose de 300 mg BID no Dia 1 seguida por 200 mg BID. A duração média do tratamento foi de 67 dias (posaconazol) e de 64 dias (voriconazol).

Na população com intenção de tratar (ITT) (todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de medicamento do estudo), 288 doentes receberam posaconazol e 287 doentes receberam voriconazol. A análise completa do grupo populacional (FAS) é a subpopulação de todos os indivíduos dentro da população com intenção de tratar que foram classificados, por adjudicação independente, como tendo aspergilose invasiva comprovada ou provável: 163 indivíduos para o posaconazol e 171 indivíduos para o voriconazol. A mortalidade por todas as causas e a resposta clínica global nestas duas populações são apresentadas na Tabela 3 e 4, respetivamente.

Tabela 3. Estudo 1 tratamento com posaconazol para a aspergilose invasiva: mortalidade por todas as causas ao Dia 42 e Dia 84, na população com intenção de tratar (ITT) e na análise completa do grupo populacional (FAS)

População	Posaconazol		Voriconazol		Diferença* (95 % IC)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalidade na ITT ao Dia 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Mortalidade na ITT ao Dia 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Mortalidade na FAS ao Dia 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Mortalidade na FAS ao Dia 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Diferença do tratamento ajustada com base no método Miettinen e Nurminen estratificado pelo factor de aleatorização (risco de mortalidade/resultado inferior) utilizando o esquema de peso Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabela 4 Estudo 1 tratamento com posaconazol para a aspergilose invasiva: resposta clínica global à Semana 6 e Semana 12, na análise completa do grupo populacional

População	Posaconazol		Voriconazol		Diferença* (95 % IC)
	N	Sucesso (%)	N	Sucesso (%)	
Resposta clínica global na FAS às 6 semanas	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Resposta clínica global na FAS às 12 semanas	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

* Resposta Clínica Global Bem Sucedida foi definida como sobrevivência com resposta parcial ou completa
Diferença do tratamento ajustada com base no método Miettinen e Nurminen estratificado pelo factor de aleatorização (risco de mortalidade/resultado inferior) utilizando o esquema de peso Cochran-Mantel-Haenszel.

Resumo do estudo de ligação dos comprimidos de posaconazol

O estudo 5615 foi um estudo multicêntrico, não comparativo, realizado para avaliar as propriedades farmacocinéticas, a segurança e a tolerabilidade dos comprimidos de posaconazol. O estudo 5615 foi conduzido numa população de doentes similar à anteriormente estudada no programa clínico principal da suspensão oral de posaconazol. Os dados de segurança e a farmacocinética do estudo 5615 foram relacionados com os dados existentes (incluindo os dados de eficácia) da suspensão oral.

A população em causa incluiu: 1) doentes com AML ou SMD que receberam recentemente quimioterapia e desenvolveram ou era expectável que desenvolvessem neutropenia significativa, ou 2) doentes que foram submetidos a TCEH e receberam terapêutica imunossupressora para a prevenção ou tratamento da DEVH. Foram avaliados dois grupos com dosagens diferentes: 200 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 200 mg uma vez por dia (Parte IA) e 300 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 300 mg uma vez por dia (Parte 1B e Parte 2).

Foram recolhidas amostras em série para análise farmacocinética, no Dia 1 e no estado estacionário no Dia 8 para todos os indivíduos da Parte I e do subconjunto da Parte 2. Além disso, foram recolhidas amostras de farmacocinética esparsas, em vários dias, durante o estado estacionário antes da próxima dose (C_{min}) para uma população maior. Com base em concentrações médias de C_{min} , uma concentração média prevista (C_{med}) pode ser calculada para 186 indivíduos com doses de 300 mg. A análise farmacocinética em doentes de C_{med} constatou que 81 % dos doentes tratados com a dose de 300 mg uma vez por dia tinha atingido o estado estacionário, C_{med} prevista entre 500-2.500 ng/ml. Um indivíduo (<1 %) teve uma C_{med} prevista abaixo de 500 ng/ml e 19 % dos indivíduos apresentaram uma C_{med} prevista acima de 2.500 ng/ml. Os indivíduos atingiram uma C_{med} prevista no estado estacionário de 1.970 ng/ml.

Na Tabela 5 é apresentada uma comparação da exposição (C_{med}) após administração dos comprimidos e da suspensão oral de posaconazol nas doses terapêuticas, em doentes retratados como análise de quartil. As exposições após a administração dos comprimidos são geralmente mais elevadas do que, mas sobrepondo-se com, as exposições após a administração da suspensão oral de posaconazol.

Tabela 5. Análise de quartil C_{med} dos estudos principais dos doentes com comprimidos e suspensão oral de posaconazol

	Posaconazol comprimidos	Posaconazol suspensão oral		
	Profilaxia em AML e TCEH Estudo 5615	Profilaxia em DEVH Estudo 316	Profilaxia em Neutropenia Estudo 1899	Tratamento da Aspergilose Invasiva Estudo 0041
	300 mg uma vez por dia (Dia 1 300 mg duas vezes por dia)*	200 mg três vezes por dia	200 mg três vezes por dia	200 mg quatro vezes por dia (hospitalizados) seguido de 400 mg duas vezes por dia
Quartil	Intervalo pC_{med} (ng/ml)	Intervalo C_{med} (ng/ml)	Intervalo C_{med} (ng/ml)	Intervalo C_{med} (ng/ml)
Q1	442 – 1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1.240 – 1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1.719 – 2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
Q4	2.304 – 9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010
p C_{med} : C_{med} prevista				
C_{med} = concentração média quando medida no estado estacionário				
*20 doentes receberam 200 mg uma vez por dia (Dia 1 200 mg duas vezes por dia)				

Resumo dos estudos da suspensão oral de posaconazol

Aspergilose invasiva

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

Conforme indicado na Tabela 6, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42 % dos doentes tratados com posaconazol, versus 26 % no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

Tabela 6. Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Êxito por Espécies		
Todas confirmadas micologicamente		
<i>Aspergillus</i> spp. ²	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 %)

Fusarium spp.

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

Cromoblastomicose/Micetoma

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

Coccidioidomicose

11 de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

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

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

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

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

² Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

(435/602, [72 %]). A duração média da terapêutica foi de 29 dias para o posaconazol e 25 dias para o fluconazol/itraconazol.

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infeção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 7 e 8. Surgiram menos infeções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

Tabela 7. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas.

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a	Valor de P
Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis			
Período em tratamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Período de tempo fixo^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

Tabela 8. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infeções Fúngicas Invasivas.

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

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

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

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

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

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

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

População pediátrica

Existe experiência pediátrica limitada aos comprimidos de posaconazol.

Três doentes com 14-17 anos de idade foram tratados com posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos 300 mg/dia (BID no Dia 1 seguido daí em diante por QD) num estudo para o tratamento de aspergilose invasiva.

A segurança e eficácia de posaconazol (Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente; Noxafil concentrado para solução para perfusão) foi estabelecida em doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade. A utilização de posaconazol nestes grupos etários é suportada pela evidência de estudos adequados e bem controlados com posaconazol em adultos e por dados de farmacocinética e segurança de estudos pediátricos (ver secção 5.2). Nos estudos pediátricos não foram identificados novos sinais de segurança associados à utilização de posaconazol em doentes pediátricos (ver secção 4.8).

A segurança e a eficácia nos doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Avaliação eletrocardiográfica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado clínico final. O rácio crítico para os doentes com infeções a *Aspergillus* foi ~ 200. É particularmente importante para tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 em regimes de dose recomendada).

Absorção

Os comprimidos de posaconazol apresentam uma absorção com uma mediana de t_{max} correspondente a 4 a 5 horas e apresentam uma farmacocinética proporcional à dose após a administração de uma dose única e de doses múltiplas de até 300 mg.

Após a administração de uma dose única de 300 mg de posaconazol em comprimidos, após uma refeição com alto teor de gorduras, a voluntários saudáveis, a $AUC_{0-72 \text{ horas}}$ e a C_{max} foram mais elevadas em comparação com a administração em condições de jejum (51% e 16 % para $AUC_{0-72 \text{ horas}}$ e C_{max} respetivamente). Com base num modelo farmacocinético populacional, C_{med} de posaconazol está aumentada em 20 % quando administrado com uma refeição comparativamente com a administração em jejum.

As concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de comprimidos de posaconazol podem aumentar ao longo do tempo em alguns doentes. A causa desta dependência-temporal não é completamente conhecida.

Distribuição

Nos estudos com voluntários saudáveis, após a administração do comprimido o posaconazol tem um volume de distribuição médio aparente de 394 litros (42%), com intervalo de 294-583 litros.

O posaconazol apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98 %), predominantemente à albumina sérica.

Biotransformação

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

Eliminação

Após a administração dos comprimidos o posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma semivida ($t_{1/2}$) média de 29 horas (limites de 26 a 31 horas) e uma depuração média aparente de 7,5 a 11 l/hora. Após a administração de ^{14}C -posaconazol, a radioatividade foi predominantemente recuperada nas fezes (77 % da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação *minor*, sendo 14 % da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2 % da dose radiomarcada corresponde ao composto original). As concentrações plasmáticas do estado estacionário são atingidas ao Dia 6 com a dose de 300 mg (uma vez por dia após dose de carga duas vezes por dia no Dia 1).

Farmacocinética nas populações especiais

Com base num modelo farmacocinético populacional, que avalia a farmacocinética do posaconazol, foram previstas as concentrações de posaconazol no estado estacionário em doentes que receberam posaconazol concentrado para solução para perfusão ou comprimidos, 300 mg uma vez por dia seguido por doses BID no Dia 1, para o tratamento da aspergilose invasiva e profilaxia de infeções fúngicas invasivas.

Tabela 9. Concentrações plasmáticas medianas (percentil 10, percentil 90) de posaconazol no estado estacionário previstas com base na população em doentes após administração de posaconazol concentrado para solução para perfusão ou comprimidos 300 mg QD (BID no Dia 1)

Regime de tratamento	População	C_{med} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Comprimido (Jejum)	Profilaxia	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Tratamento da aspergilose invasiva	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Concentrado para solução para perfusão	Profilaxia	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Tratamento da aspergilose invasiva	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

A análise farmacocinética populacional de posaconazol em doentes sugere que a raça, sexo, insuficiência renal e doença (profilaxia ou tratamento) não têm efeito clínico significativo na farmacocinética de posaconazol.

Crianças (< 18 anos)

Existe experiência pediátrica limitada (n=3) com os comprimidos de posaconazol.

A farmacocinética de posaconazol suspensão oral foi avaliada em doentes pediátricos. Após a administração de 800 mg por dia de suspensão oral de posaconazol sob a forma de dose repartida para tratamento de infeções fúngicas invasivas, as concentrações plasmáticas médias no vale obtidas em 12 doentes com idades entre os 8 – 17 anos de idade (776 ng/ml) foram semelhantes às concentrações obtidas em 194 doentes com idades compreendidas entre os 18 - 64 anos de idade (817 ng/ml). Não existem à disposição quaisquer dados farmacocinéticos de doentes pediátricos com menos de 8 anos de idade. Igualmente, em estudos de profilaxia, a concentração média de posaconazol no estado estacionário (C_{med}) foi comparável entre dez adolescentes (13-17 anos de idade) com a C_{med} alcançada em adultos (≥ 18 anos de idade).

Sexo

A farmacocinética dos comprimidos de posaconazol é semelhante no homem e na mulher.

Idosos

Não se observaram diferenças na segurança entre doentes geriátricos e doentes mais jovens.

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indica que a depuração de posaconazol está relacionada com a idade. C_{med} de posaconazol é geralmente comparável entre os doentes jovens e idosos (≥ 65 anos de idade); no entanto, a C_{med} está aumentada em 11 % nos mais idosos (≥ 80 anos). Sugere-se pois, que se faça uma monitorização rigorosa nos doentes muito idosos (≥ 80 anos) para reações adversas.

A farmacocinética de posaconazol comprimidos é comparável em indivíduos jovens e idosos (≥ 65 anos de idade).

As diferenças da farmacocinética baseadas na idade não são consideradas clinicamente relevantes, dessa forma não é necessário nenhum ajuste posológico.

Raça

Não existe dados suficientes entre as diferentes raças com os comprimidos de posaconazol.

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

Peso

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indicam que a depuração de posaconazol está relacionada com o peso. Em doentes com peso > 120 kg, a C_{med} está diminuída em 25 % e em doentes com peso < 50 kg a C_{med} está aumentada em 19 %. Sugere-se pois, que se faça uma monitorização rigorosa para o aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg.

Compromisso renal

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

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol em comprimidos, no entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com os comprimidos de posaconazol.

Compromisso Hepático

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

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol em comprimidos, no entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com os comprimidos de posaconazol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado no macaco, com concentrações sistémicas 8,5 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas no homem. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado no rato, com uma exposição sistémica 2,1 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observou-se aumento das pressões sistólica e arterial (até 29 mmHg) em ratos e macacos cujas exposições sistémicas foram 2,1 e 8,5 vezes superiores, respetivamente, em relação às obtidas com doses terapêuticas em humanos.

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

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

Num estudo não clínico realizado em cães muito jovens (com idades entre 2-8 semanas) utilizando posaconazol administrado por via intravenosa, observou-se um aumento na incidência de alargamento do ventrículo cerebral em animais tratados quando comparado com o grupo de animais controlo. Nos 5 meses após terminar o tratamento, não se observou diferenças na incidência de alargamento do ventrículo cerebral entre o grupo de animais controlo e o grupo de tratamento. Não ocorreram alterações neurológicas, comportamentais ou de desenvolvimento nos cães com este achado, e não foi observado um achado cerebral semelhante com a administração oral de posaconazol a cães jovens (4 dias a 9 meses de idade) ou posaconazol intravenoso a cães jovens (10 semanas a 23 semanas de idade). Não é conhecido o significado clínico deste achado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Acetato succinato de hipromelose
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose (E463)
Sílica para uso dental
Croscarmelose sódica
Esterato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Macrogol 3350
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer qualquer condição especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes são embalados em blisters de PVC/policlorotrifloroetileno laminado com folha de alumínio violável por pressão.

Noxafil comprimidos gastrorresistentes são embalados em blisters em cartonagens de 24 (2x12) ou 96 (8x12) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/YYYY}>

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de posaconazol.

Cada ml contém 18 mg de posaconazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 462 mg (20 mmol) de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 6.680 mg de ciclodextrina (como sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina sódica (SBECD)).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Líquido límpido, incolor a amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Noxafil concentrado para solução para perfusão está indicado no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos (ver secções 4.2 e 5.1):

- Aspergilose invasiva

Noxafil concentrado para solução para perfusão está indicado no tratamento das seguintes infeções fúngicas nos adultos e em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos.

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

Noxafil concentrado para solução para perfusão está igualmente indicado na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes adultos e pediátricos a partir dos 2 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1):

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

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de Noxafil suspensão oral para utilização na candidíase orofaríngea.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Noxafil está também disponível para administração oral (Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes, 40 mg/ml suspensão oral e 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente). É recomendada a alteração para administração oral assim que a situação clínica do doente o permita (ver secção 4.4).

A posologia recomendada é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Dose recomendada de acordo com a indicação

Indicação	Dose e duração da terapêutica (Ver secção 5.2)
Tratamento da aspergilose invasiva (apenas em adultos)	Dose de carga de 300 mg de Noxafil (300 mg de concentrado para solução para perfusão ou três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, depois 300 mg (300 mg de concentrado para solução para perfusão ou três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, daí em diante. Cada dose de comprimido pode ser tomada independentemente da ingestão de alimentos. A duração recomendada do tratamento é de 6-12 semanas. Só é apropriado alternar entre a administração intravenosa e via oral quando indicado clinicamente.
Infeções Fúngicas Invasivas (IFI) Refratárias/Doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha	Adultos: Dose de carga de 300 mg de Noxafil duas vezes por dia no primeiro dia, seguida de 300 mg uma vez por dia daí em diante. A duração do tratamento deve ser fundamentada na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
	Doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos: Dose de carga de 6 mg/kg (até um máximo de 300 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, seguida de 6 mg/kg (até um máximo de 300 mg) uma vez por dia daí em diante. A duração do tratamento deve ser fundamentada na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.
Profilaxia de infeções fúngicas invasivas	Adultos: Dose de carga de 300 mg de Noxafil duas vezes por dia no primeiro dia, seguida de 300 mg uma vez por dia daí em diante. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da

	neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm ³ .
	<p>Doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos:</p> <p>Dose de carga de 6 mg/kg (até um máximo de 300 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, seguida de 6 mg/kg (até um máximo de 300 mg) uma vez por dia daí em diante. A duração do tratamento é baseada na recuperação de neutropenia ou de imunossupressão. Em doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia com Noxafil deverá começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após a contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm³.</p>

Noxafil deve ser administrado via linha venosa central, incluindo um cateter venoso central ou um cateter central inserido periféricamente (PICC), por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus. Se não estiver disponível um cateter venoso central, uma perfusão única pode ser administrada através de um cateter venoso periférico. Quando administrado através de cateter venoso periférico, a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos (ver secções 4.8 e 6.6).

Populações especiais

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina <50 ml/min), é esperado que haja acumulação do veículo intravenoso Sulfbutil Éter Betaciclodextrina Sódica (SBECD). Nestes doentes devem ser administradas as formulações orais de Noxafil, a menos que a avaliação do risco/benefício para o doente justifique a utilização de Noxafil concentrado para solução para perfusão. Os níveis de creatinina sérica devem ser cuidadosamente monitorizados nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de posaconazol em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados clínicos disponíveis.

Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade devido a preocupações com a segurança pre-clínica (ver secção 5.3).

Modo de administração

Noxafil concentrado para solução para perfusão tem que ser diluído (ver secção 6.6) antes da administração. Noxafil deve ser administrado via linha venosa central, incluindo um cateter venoso central ou um cateter central inserido periféricamente (PICC), por perfusão intravenosa (IV) lenta durante aproximadamente 90 minutos (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus.

Se não estiver disponível um cateter venoso central, pode ser administrada uma perfusão única através de um cateter venoso periférico. Quando administrado através de cateter venoso periférico, a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos de forma a reduzir a possibilidade de reações no local de injeção (ver secção 4.8).

4.3 Contraindicações

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

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Toxicidade hepática

Foram notificadas reações hepáticas (por exemplo elevações dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina total e/ou hepatite clínica) durante o tratamento com posaconazol. As elevações nos valores dos testes da função hepática demonstraram ser geralmente reversíveis com a interrupção da terapêutica e, nalguns casos, os valores normalizaram sem a interrupção da terapêutica. Raramente, foram notificadas reações hepáticas mais graves, com resultados fatais.

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

Monitorização de doentes com compromisso renal grave

Devido à variabilidade na exposição, os doentes com compromisso renal grave devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a aparecimento de infeções fúngicas irruptivas (ver secções 4.2 e 5.2).

Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com posaconazol deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina). Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com posaconazol caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

Prolongamento do intervalo QTc

Alguns azóis têm sido associados a um prolongamento do intervalo QTc. Posaconazol não deve ser administrado com fármacos que sejam substrato do CYP3A4 e que prolonguem, reconhecidamente, o

intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.5). Posaconazol deve ser administrado com precaução nos doentes com patologias pro-arrítmicas, tais como:

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

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

Em doentes, a média das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}), após administração de posaconazol concentrado para solução para perfusão, é 4 vezes superior quando comparada com a administração da suspensão oral. Não pode ser excluído um efeito aumentado no intervalo QTc. É recomendada particular precaução nestas situações em que o posaconazol é administrado periféricamente, uma vez que o tempo de perfusão recomendado de 30 minutos pode aumentar adicionalmente a C_{max} .

Interações medicamentosas

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

Midazolam e outras benzodiazepinas

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

Toxicidade da Vincristina

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

Toxicidade de venetoclax

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A, incluindo posaconazol, com o substrato de CYP3A4 venetoclax, pode aumentar a toxicidade de venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral (SLT) e neutropenia (ver secções 4.3 e 4.5). Consultar o RCM de venetoclax para informação mais detalhada.

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

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

Exposição plasmática

As concentrações plasmáticas após administração de posaconazol intravenoso concentrado para solução para perfusão são em geral mais elevadas que as obtidas com posaconazol suspensão oral. Em alguns doentes as concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de posaconazol podem aumentar ao longo do tempo (ver secção 5.2).

Episódios tromboembólicos

Os episódios tromboembólicos foram identificados como um potencial risco para o posaconazol concentrado para solução para perfusão mas não foram observados nos estudos clínicos. Foram observadas tromboflebitides durante ensaios clínicos. É necessária precaução se surgirem sinais ou sintomas de eventos tromboembólicos (ver secções 4.8 e 5.3).

Sódio

Este medicamento contém 462 mg (20 mmol) de sódio em cada frasco para injetáveis, equivalente a 23 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio.

A dose máxima diária deste produto é equivalente a 46% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio.

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão é considerado como tendo um nível de sódio elevado. Isto deve ser tido em consideração, particularmente em casos de dieta com baixo teor em sódio.

Ciclodextrina

Este medicamento contém 6.680 mg de ciclodextrina em cada frasco para injetáveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A informação seguinte foi obtida através dos dados de posaconazol suspensão oral ou da recente formulação em comprimidos. Todas as interações medicamentosas com posaconazol suspensão oral foram consideradas relevantes para o posaconazol concentrado para solução para perfusão, com exceção para as que afetam a absorção de posaconazol (via pH e motilidade gástricas).

Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

A fenitoína (200 mg uma vez por dia) reduziu a C_{max} e a AUC de posaconazol em 41 % e 50 %, respetivamente. O uso concomitante de posaconazol e fenitoína e de indutores semelhantes (por

exemplo, carbamazepina, fenobarbital, primidona) deverá ser evitado, exceto nos casos em que os benefícios para o doente suplantem os riscos.

Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

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

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um aumento das concentrações plasmáticas poderá estar associado a reações adversas inaceitáveis, deve-se monitorizar cuidadosamente as concentrações plasmáticas do substrato de CYP3A4 e/ou as reações adversas, e ajustar a dose conforme necessário.

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

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

Alcaloides ergotamínicos

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

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

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

Alcaloides da vinca

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

Rifabutina

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

Sirolimus

A administração de dose repetida de posaconazol suspensão oral (400 mg duas vezes dia durante 16 dias) aumentou a C_{max} e AUC de sirolimus (2 mg em dose única) numa média, respetivamente de 6,7 vezes e 8,9 vezes (intervalo de 3,1 a 17,5 vezes), em indivíduos saudáveis. Desconhece-se o efeito de posaconazol sobre sirolimus em doentes, mas espera-se que seja variável devido à variabilidade da exposição de posaconazol nos doentes. A administração concomitante de posaconazol e sirolimus não é recomendada e deve ser evitada sempre que possível. Se for considerado que não é possível evitar a

administração concomitante, recomenda-se que a dose de sirolimus seja largamente reduzida aquando do início do tratamento de posaconazol e que sejam monitorizados com muita frequência os níveis de concentrações no vale de sirolimus no sangue total. As concentrações de sirolimus devem ser determinadas no início, durante a administração concomitante e descontinuação do tratamento de posaconazol, com as doses de sirolimus devidamente ajustadas. Na administração concomitante com posaconazol, deve ser tido em conta que a relação entre a concentração no vale e AUC de sirolimus se altera. Como resultado, a concentração no vale de sirolimus, que se deve situar dentro da janela terapêutica, pode ser reduzida para níveis subterapêuticos. Assim, devem estabelecer-se como alvo, concentrações no vale que se situem acima do intervalo terapêutico e monitorizar cuidadosamente sinais e sintomas clínicos, parâmetros laboratoriais e biópsias tecidulares.

Ciclosporina

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

Tacrolimus

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

Inibidores da protease VIH

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

Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4

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

de posaconazol (200 mg ou 400 mg), durante a administração concomitante, prolongou a semivida final média de midazolam desde aproximadamente de 3-4 horas para 8-10 horas.

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

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

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

Digoxina

A administração de outros azóis tem sido associada a aumentos dos níveis de digoxina.

Consequentemente, posaconazol pode aumentar a concentração plasmática de digoxina e os níveis de digoxina deverão ser monitorizados quando se inicia ou interrompe o tratamento com posaconazol.

Sulfonilureias

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

Ácido all-trans retinoico (ATRA) ou tretinoína

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

Venetoclax

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

Posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (2,8 vezes a exposição obtida com uma dose intravenosa de 300 mg em humanos) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (3,4 vezes a exposição com uma dose intravenosa de 300 mg em doentes). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança foram maioritariamente obtidos através de ensaios com a suspensão oral.

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

Posaconazol concentrado para solução para perfusão

A segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão foi avaliada em 72 voluntários saudáveis e 268 doentes envolvidos num estudo clínico de profilaxia antifúngica.

A segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão e posaconazol comprimidos foi avaliada em 288 doentes envolvidos num ensaio clínico para o tratamento da aspergilose fúngica dos quais 161 doentes receberam concentrado para solução para perfusão e 127 doentes receberam a formulação em comprimidos.

Posaconazol concentrado para solução para perfusão foi estudado em doentes com LMA e SMD e doentes após TCEH, com ou em risco de DEVH apenas. A duração máxima da exposição à formulação concentrado para solução para perfusão, foi mais curta do que com a suspensão oral. A exposição plasmática resultante da formulação concentrado para solução para perfusão foi maior do que a observada com a suspensão oral.

Em estudos iniciais realizados em voluntários saudáveis, a administração de uma dose única de posaconazol em perfusão durante 30 minutos, via cateter venoso periférico, foi associada a uma incidência de 12% de reações no local de injeção (incidência de 4% de tromboflebite). Doses múltiplas de posaconazol administradas via cateter venoso periférico foram associadas a tromboflebite (incidência de 60%). Assim, em estudos subsequentes o posaconazol foi administrado via cateter venoso central. Nos casos em que não estava disponível um cateter venoso central, os doentes podiam receber uma perfusão única, durante 30 minutos, via cateter venoso periférico. Perfusões por via periférica por períodos superiores a 30 minutos levam a maior incidência de reações no local de injeção e tromboflebitas.

A segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão foi avaliada em 268 doentes em estudos clínicos. Os doentes foram incluídos num estudo não comparativo de farmacocinética e segurança com posaconazol concentrado para solução para perfusão, quando administrado em profilaxia antifúngica (Estudo 5520). Onze doentes receberam uma dose única de 200 mg de concentrado para solução para perfusão de posaconazol, 21 doentes receberam uma dose diária de 200 mg durante uma mediana de 14 dias e 237 doentes receberam uma dose diária de 300 mg durante uma mediana de 9 dias. Não existem dados de segurança para administrações superiores a 28 dias. Os dados de segurança em idosos são limitados.

A reação adversa mais frequentemente notificada (> 25%) com início durante a fase de posaconazol intravenoso 300 mg uma vez por dia foi diarreia (32%).

A reação adversa mais frequente (> 1%) que levou à suspensão do tratamento com posaconazol concentrado para solução para perfusão 300 mg uma vez por dia foi LMA (1%).

A segurança de posaconazol comprimidos e concentrado para solução para perfusão foi também estudada num estudo controlado de tratamento da aspergilose invasiva. A duração máxima do tratamento da aspergilose invasiva foi semelhante à estudada com a suspensão oral para tratamento de resgate e superior à estudada com os comprimidos ou com o concentrado para solução para perfusão em profilaxia.

Segurança de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e concentrado para solução para perfusão

A segurança de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e concentrado para solução para perfusão foi avaliada em 115 doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos para utilização em profilaxia. Doentes pediátricos imunocomprometidos, com neutropenia conhecida ou esperada, foram expostos a posaconazol em doses de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 6 mg/kg.

As reações adversas notificadas foram geralmente consistentes com as esperadas na população pediátrica oncológica em tratamento para situações malignas ou com o perfil de segurança de posaconazol em adultos.

As reações adversas mais frequentemente notificadas (>2 %) durante o tratamento foram aumento da alanina aminotransferase (2,6 %), aumento da aspartato aminotransferase (3,5 %) e erupção cutânea (2,6 %).

Lista tabelada de reações adversas

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplénico síndrome urémica hemolítica, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
Doenças do sistema imunitário Pouco frequentes: Raros:	reação alérgica reação de hipersensibilidade
Doenças endócrinas Raros:	insuficiência suprarrenal, diminuição da gonadotrofina no sangue pseudoaldosteronismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes: Pouco frequentes:	desequilíbrio electrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia hiperglicemia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico Pouco frequentes: Raros:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono perturbação psicótica, depressão

Doenças do sistema nervoso Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insônia acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
Afeções oculares Pouco frequentes: Raros:	visão turva, fotofobia, acuidade visual diminuída diplopia, escotoma
Afeções do ouvido e do labirinto Raros:	deficiência auditiva
Cardiopatias Pouco frequentes: Raros:	síndrome de QT longo [§] , eletrocardiograma anormal [§] , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia <i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
Vasculopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, tromboflebite, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorretal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
Afeções hepatobiliares Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias Pouco frequentes: Raros:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada acidose tubular renal, nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama Pouco frequentes: Raros:	perturbação menstrual dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, dor no local de infusão, flebite no local de infusão, trombose no local de infusão, inflamação da mucosa edema da língua, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Pouco frequentes:	alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

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

§ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeções hepatobiliares

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não há experiência em sobredosagem com posaconazol concentrado para solução para perfusão.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados dos triazóis, código ATC: J02A C04

Mecanismo de ação

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

Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia do posaconazol contra estes agentes causais.

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

Resistência

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

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

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

Valores ECOFF EUCAST:

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

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

Limites de suscetibilidade (Breakpoints)

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

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

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

Associações com outros agentes antifúngicos

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

Experiência clínica

Resumo do estudo de ligação de posaconazol concentrado para solução para perfusão

O estudo 5520 foi um estudo multicêntrico, não comparativo, realizado para avaliar as propriedades farmacocinéticas, a segurança e a tolerabilidade do concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

O estudo 5520 incluiu um total de 279 indivíduos, incluindo 268 a receber pelo menos uma dose de concentrado para solução para perfusão de posaconazol. O coorte 0 foi desenhado para avaliar a tolerabilidade de uma dose única de posaconazol concentrado para solução para perfusão quando administrado via linha central.

A população dos Coorte 1 e 2 incluiu doentes com LMA ou SMD que tinham recebido recentemente quimioterapia e desenvolveram ou era expectável que desenvolvessem neutropenia significativa. No Coorte 1 e 2 foram avaliados dois grupos com dosagens diferentes: 200 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 200 mg uma vez por dia subsequentemente (Coorte 1) e 300 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 300 mg uma vez por dia subsequentemente (Coorte 2).

A população em causa no Coorte 3 incluiu: 1) doentes com LMA ou SMD que tinham recebido recentemente quimioterapia e desenvolveram ou era expectável que desenvolvessem neutropenia significativa, ou 2) doentes que foram submetidos a TCEH e estavam a receber terapêutica imunossupressora para a prevenção ou tratamento da DEVH. Estes tipos de doentes foi anteriormente estudado num estudo clínico principal controlado de posaconazol suspensão oral. Com base nos resultados de farmacocinética e segurança dos Coortes 1 e 2, todos os doentes do Coorte 3 receberam 300 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido de 300 mg uma vez por dia.

A população total tinha uma média de idade de 51 anos (intervalo = 18-82 anos), 95 % eram Caucásios, a etnia maioritária era não Hispânico nem Latino (92%), e 55% eram homens. O estudo tratou 155 (65%) doentes com LMA ou SDM e 82 (35%) com TCEH, como doenças primárias na inclusão no estudo.

Foram recolhidas amostras seriadas de farmacocinética, no Dia 1 e no estado estacionário no Dia 14 para todos os indivíduos do Coorte 1 e 2, e no Dia 10 para o subgrupo de doentes do Coorte 3. A análise farmacocinética seriada demonstrou que 94% dos indivíduos tratados com a dose de 300 mg uma vez por dia atingiam o estado estacionário C_{med} entre 500-2.500 ng/ml [C_{med} foi a concentração média de posaconazol no estado estacionário, calculado como AUC/intervalo de dose (24 horas)]. Esta exposição foi selecionada com base nas considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas com posaconazol suspensão oral. Os indivíduos que receberam 300 mg uma vez por dia atingiram uma C_{med} média no estado estacionário de 1500 ng/ml.

Resumo do estudo de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos na aspergilose invasiva

A segurança e eficácia de posaconazol para o tratamento de doentes com aspergilose invasiva foram avaliadas num estudo controlado de dupla ocultação (estudo-69) em 575 doentes com infeções fúngicas invasivas comprovadas, prováveis ou possíveis segundo o critério EORTC/MSG.

Os doentes foram tratados com posaconazol (n=288) concentrado para solução para perfusão ou com comprimidos com uma dose de 300 mg QD (BID no Dia 1). Os doentes do grupo comparador foram tratados com voriconazol (n=287) administrado por via intravenosa numa dose de 6 mg/kg BID no Dia 1 seguida por 4 mg /kg BID, ou por via oral numa dose de 300 mg BID no Dia 1 seguida por 200 mg BID. A duração média do tratamento foi de 67 dias (posaconazol) e de 64 dias (voriconazol).

Na população com intenção de tratar (ITT) (todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de medicamento do estudo), 288 doentes receberam posaconazol e 287 doentes receberam voriconazol. A análise completa do grupo populacional (FAS) é a subpopulação de todos os indivíduos dentro da população com intenção de tratar que foram classificados, por adjudicação independente, como tendo aspergilose invasiva comprovada ou provável: 163 indivíduos para o posaconazol e 171 indivíduos para o voriconazol. A mortalidade por todas as causas e a resposta clínica global nestas duas populações são apresentadas na Tabela 3 e 4, respetivamente.

Tabela 3. Estudo 1 tratamento com posaconazol para a aspergilose invasiva: mortalidade por todas as causas ao Dia 42 e Dia 84, na população com intenção de tratar (ITT) e na análise completa do grupo populacional (FAS)

População	Posaconazol		Voriconazol		Diferença* (95 % IC)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalidade na ITT ao Dia 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Mortalidade na ITT ao Dia 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Mortalidade na FAS ao Dia 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Mortalidade na FAS ao Dia 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

* Diferença do tratamento ajustada com base no método Miettinen e Nurminen estratificado pelo factor de aleatorização (risco de mortalidade/resultado inferior) utilizando o esquema de peso Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabela 4 Estudo 1 tratamento com posaconazol para a aspergilose invasiva: resposta clínica global à Semana 6 e Semana 12, na análise completa do grupo populacional

População	Posaconazol		Voriconazol		Diferença* (95 % CI)
	N	Sucesso (%)	N	Sucesso (%)	
Resposta clínica global na FAS às 6 semanas	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Resposta clínica global na FAS às 12 semanas	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

* Resposta Clínica Global Bem Sucedida foi definida como sobrevivência com resposta parcial ou completa
Diferença do tratamento ajustada com base no método Miettinen e Nurminen estratificado pelo factor de aleatorização (risco de mortalidade/resultado inferior) utilizando o esquema de peso Cochran-Mantel-Haenszel.

Resumo do estudo de extrapolação de pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e concentrado para solução para perfusão

A farmacocinética e segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão e pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente foram avaliadas em 115 doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos num estudo não aleatorizado, multicêntrico, aberto, de escalonamento sequencial de dose (Estudo 097). Doentes pediátricos imunocomprometidos, com neutropenia conhecida ou esperada, foram expostos a posaconazol em doses diárias de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 6 mg/kg (duas vezes por dia no Dia 1). Todos os 115 indivíduos receberam inicialmente posaconazol concentrado para solução para perfusão durante pelo menos 7 dias e 63 indivíduos foram transferidos para o pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. A duração de tratamento média global (posaconazol concentrado para solução para perfusão e pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente) para todos os indivíduos tratados foi de 20,6 dias (ver secção 5.2).

Resumo dos estudos de posaconazol suspensão oral

Aspergilose invasiva

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

Conforme indicado na Tabela 5, uma resposta com êxito (resolução completa ou parcial) no final do tratamento foi observada em 42 % dos doentes tratados com posaconazol, versus 26 % no grupo externo. No entanto, este não foi um estudo prospetivo, aleatorizado, controlado e portanto todas as comparações com o grupo de controlo externo devem ser lidas com precaução.

Tabela 5. Eficácia global de posaconazol suspensão oral no final do tratamento para a aspergilose invasiva, comparativamente com um grupo de controlo externo

	Posaconazol suspensão oral	Grupo de controlo externo
Resposta Global	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Êxito por Espécies		
Todas confirmadas micologicamente		
<i>Aspergillus</i> spp. ³	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 %)

Fusarium spp.

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

Cromoblastomicose/Micetoma

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

Coccidioidomicose

11 de 16 doentes foram tratados com êxito (resolução parcial ou completa no final do tratamento dos sinais e sintomas presentes no início do estudo) com posaconazol suspensão oral 800 mg/dia em doses repartidas, durante um período mediano de 296 dias, e até um máximo de 460 dias.

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

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

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

O Estudo 1899 foi um estudo aleatorizado, com avaliação cega, de suspensão oral de posaconazol (200 mg três vezes por dia) vs. suspensão de fluconazol (400 mg uma vez por dia) ou solução oral de itraconazol (200 mg duas vezes por dia) em doentes com neutropenia que estavam a receber

³ Inclui outras espécies menos comuns ou espécies desconhecidas

quimioterapia citotóxica para leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas. A variável de eficácia primária foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis, conforme determinado por um painel de peritos externo, cego e independente, durante o período de tratamento. Uma variável secundária crítica foi a incidência de IFIs comprovadas/prováveis 100 dias após a aleatorização. Os novos diagnósticos de leucemia mieloide aguda foram as situações subjacentes mais frequentes (435/602, [72 %]). A duração média da terapêutica foi de 29 dias para o posaconazol e 25 dias para o fluconazol/itraconazol.

Em ambos os estudos de profilaxia, a aspergilose foi a forma mais comum de infecção. Os resultados de ambos os estudos são apresentados nas Tabelas 6 e 7. Surgiram menos infecções por *Aspergillus* em doentes a receber posaconazol para profilaxia do que em doentes do grupo de controlo.

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

Estudo	Posaconazol suspensão oral	Controlo ^a	Valor de P
Proporção (%) de doentes com IFIs comprovadas/prováveis			
Período em tratamento^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Período de tempo fixo^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

Tabela 7. Resultados de estudos clínicos na profilaxia de Infecções Fúngicas Invasivas

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

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

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

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

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

d: Todos os aleatorizados

e: Todos os tratados

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

demonstrado quando a análise considerou todas as causas de morte ($P=0,0354$), bem como as mortes relacionadas com IFIs ($P=0,0209$).

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

População pediátrica

Existe experiência limitada em doentes pediátricos com o posaconazol concentrado para solução para perfusão.

Três doentes com 14-17 anos de idade foram tratados com posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos 300 mg/dia (BID no Dia 1 seguido daí em diante por QD) num estudo para o tratamento de aspergilose invasiva.

A segurança e eficácia de posaconazol (Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastroresistente; Noxafil concentrado para solução para perfusão) foi estabelecida em doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade. A utilização de posaconazol nestes grupos etários é suportada pela evidência de estudos adequados e bem controlados com posaconazol em adultos e por dados de farmacocinética e segurança de estudos pediátricos (ver secção 5.2). Nos estudos pediátricos não foram identificados novos sinais de segurança associados à utilização de posaconazol em doentes pediátricos (ver secção 4.8).

A segurança e a eficácia de Noxafil nos doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Avaliação eletrocardiográfica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Relações de farmacocinética / farmacodinâmica

Observou-se uma correlação entre a exposição total ao medicamento dividida pela CIM (AUC/CIM) e o resultado clínico final. O rácio crítico para os doentes com infeções por *Aspergillus* foi ~200. É particularmente importante tentar assegurar a obtenção de níveis plasmáticos máximos em doentes infetados por *Aspergillus* (ver secções 4.2 e 5.2 relativas aos regimes posológicos recomendados).

Distribuição

Após administração de 300 mg de posaconazol concentrado para solução para perfusão durante 90 minutos, o pico médio de concentração plasmática no final da perfusão foi 3280 ng/ml (74% CV). Posaconazol demonstra farmacocinética de dose proporcional após dose única ou múltipla dentro do intervalo terapêutico (200-300 mg). Posaconazol tem um volume de distribuição de 261 l, o que indica distribuição extravascular.

Posaconazol apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98 %), predominantemente à albumina sérica.

Biotransformação

Posaconazol não possui quaisquer metabolitos circulantes *major*. Dos metabolitos circulantes, a maioria é conjugada do glucuronido de posaconazol, observando-se apenas pequenas quantidades de metabolitos oxidativos (mediados pelo CYP450). Os metabolitos excretados na urina e nas fezes perfazem aproximadamente 17 % da dose de posaconazol suspensão oral radiomarcada administrada.

Eliminação

Após administração de 300 mg posaconazol concentrado para solução para perfusão, o posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma semivida média ($t_{1/2}$) de 27 horas e uma depuração média aparente de 7,3 l/hora. Após a administração de ^{14}C -posaconazol em suspensão oral, a radioatividade foi predominantemente recuperada nas fezes (77 % da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação *minor*, sendo 14 % da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2 % da dose radiomarcada corresponde ao composto original). As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas ao Dia 6 com a dose de 300 mg (uma vez por dia após dose de carga duas vezes por dia no Dia 1).

As concentrações plasmáticas de posaconazol, após administração de dose única de posaconazol concentrado para solução para perfusão, aumentaram de forma superior ao proporcional à dose ao longo do intervalo de 50-200 mg; em comparação, aumentos dependentes da dose foram observados em intervalos de 200-300 mg.

Farmacocinética em populações especiais

Com base num modelo farmacocinético populacional, que avalia a farmacocinética do posaconazol, as foram previstas as concentrações de posaconazol no estado estacionário em doentes que receberam posaconazol concentrado para solução para perfusão ou comprimidos, 300 mg uma vez por dia seguido por doses BID no Dia 1, para o tratamento da aspergilose invasiva e profilaxia de infeções fúngicas invasivas.

Tabela 8. Concentrações plasmáticas medianas (percentil 10, percentil 90) de posaconazol no estado estacionário previstas com base na população em doentes após administração de posaconazol concentrado para solução para perfusão ou comprimidos 300 mg QD (BID no Dia 1)

Regime de tratamento	População	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Comprimido (Jejum)	Profilaxia	1.550 (874; 2.690)	1,330 (667; 2.400)
	Tratamento da aspergilose invasiva	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Concentrado para solução para perfusão	Profilaxia	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Tratamento da aspergilose invasiva	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

A análise farmacocinética populacional de posaconazol em doentes sugere que a raça, sexo, insuficiência renal e doença (profilaxia ou tratamento) não têm efeito clínico significativo na farmacocinética de posaconazol.

Crianças (< 18 anos)

Existe experiência pediátrica limitada (n=3) com posaconazol concentrado para solução para perfusão no estudo para tratamento da aspergilose invasiva (ver secções 4.2 e 5.3).

Os parâmetros farmacocinéticos médios após administração de doses múltiplas de posaconazol concentrado para solução para perfusão e posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastroresistente em doentes pediátricos neutropénicos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade são apresentados na Tabela 9. Os doentes foram incluídos em dois grupos etários e receberam posaconazol concentrado para solução para perfusão e posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastroresistente em doses de 6 mg/kg (máximo de 300 mg) uma vez por dia (duas vezes por dia, no Dia 1) (ver secção 5.1).

Tabela 9. Resumo da Média Geométrica no Estado Estacionário dos Parâmetros Farmacocinéticos (% CV Geométrico) Após Doses Múltiplas com Posaconazol Concentrado para Solução para Perfusão e Posaconazol Pó e Veículo para Suspensão Oral Gastrorresistente 6 mg/kg em Doentes Pediátricos com Neutropenia Confirmada ou Esperada.

Grupo de Idade	Tipo de Dose	N	AUC _{0-24 horas} (ng·h/ml)	C _{med} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (h)	Cl/F‡ (l/h)
2 a <7 anos	IV	17	31.100 (48,9)	1.300 (48,9)	3.060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23.000 (47,3)	960 (47,3)	1.510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
7 a 17 anos	IV	24	44.200 (41,5)	1.840 (41,5)	3.340 (39,4)	1.160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25.000 (184,3)	1.040 (184,3)	1.370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

IV= posaconazol concentrado para solução para perfusão; PFS=posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente; AUC_{0-24 horas} = Área sob a curva de concentração plasmática desde o tempo zero até 24 h; C_{max} = concentração máxima observada; C_{min} = concentração plasmática mínima observada; T_{max} = tempo até atingir a concentração máxima observada; Cl /F = depuração total aparente
* C_{med} = concentração média no tempo (i.e. AUC_{0-24 horas}/24h)
† Média (mínimo-máximo)
‡ Depuração (Cl para IV e Cl/F para PFS)

Com base num modelo farmacocinético populacional que avaliou a farmacocinética de posaconazol e exposições preditivas em doentes pediátricos, o alvo de exposição da concentração média de posaconazol no estado estacionário (C_{med}) de aproximadamente 1.200 ng/ml e C_{med} ≥ 500 ng/ml, em aproximadamente 90 % dos doentes é atingido com a dose recomendada de posaconazol concentrado para solução para perfusão e pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. Simulações, utilizando um modelo farmacocinético populacional, preveem uma C_{med} ≥ 500 ng/ml em 90 % dos doentes pediátricos que pesem pelo menos 40 kg após administração da dose para um adulto de posaconazol comprimidos gastrorresistentes (300 mg duas vezes por dia no Dia 1 e 300 mg uma vez por dia a partir do Dia 2).

A análise farmacocinética populacional de posaconazol em doentes pediátricos sugere que a idade, sexo, compromisso renal e etnia não têm um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de posaconazol.

Sexo

A farmacocinética do concentrado para solução para perfusão de posaconazol é semelhante no homem e na mulher.

Idosos

Não se observaram diferenças na segurança entre doentes geriátricos e doentes mais jovens.

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indica que a depuração de posaconazol está relacionada com a idade. C_{med} de posaconazole é geralmente comparável entre os doentes jovens e idosos (≥ 65 anos de idade); no entanto, a C_{med} está aumentada em 11 % nos mais idosos (≥ 80 anos). Sugere-se pois, que se faça uma monitorização rigorosa nos doentes muito idosos (≥ 80 anos) para reações adversas.

A farmacocinética de posaconazol comprimidos é comparável em indivíduos jovens e idosos (≥ 65 anos de idade).

As diferenças da farmacocinética baseadas na idade não são consideradas clinicamente relevantes, dessa forma, não é necessário nenhum ajuste posológico.

Raça

Não existe dados suficientes entre as diferentes raças com o concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

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

Peso

O modelo farmacocinético populacional de posaconazol concentrado para solução para perfusão e comprimidos indicam que a depuração de posaconazol está relacionada com o peso. Em doentes com peso > 120 kg a C_{med} está diminuída em 25 % e em doentes com peso < 50 kg a C_{med} está aumentada em 19 %. Sugere-se pois, que se faça uma monitorização rigorosa para o aparecimento de infeções fúngicas em doentes com peso superior a 120 kg.

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única de posaconazol suspensão oral, não se observou qualquer efeito do compromisso renal ligeiro e moderado ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) sobre a farmacocinética de posaconazol; consequentemente, não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Nos indivíduos com compromisso renal grave ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), a AUC de posaconazol apresentou valores de grande variabilidade [> 96 % CV (coeficiente de variância)] quando comparada com outros grupos com alterações renais [< 40 % CV]. Contudo, uma vez que posaconazol não sofre uma eliminação renal significativa, não se antecipa qualquer efeito do compromisso renal grave sobre a farmacocinética de posaconazol, nem se recomenda qualquer ajuste posológico. Posaconazol não é removido por hemodiálise. Devido à variabilidade da exposição, doentes com compromisso renal grave devem ser cuidadosamente monitorizados para o aparecimento de infeções fúngicas (ver secção 4.2).

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol concentrado para solução para perfusão. No entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com o concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

Compromisso Hepático

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

Aplicam-se as mesmas recomendações ao posaconazol concentrado para solução para perfusão. No entanto, não foi conduzido qualquer estudo específico com o concentrado para solução para perfusão de posaconazol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado no macaco, com concentrações plasmáticas máximas 8,9 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas no homem com administração de 300 mg por perfusão intravenosa. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado no rato, com uma exposição sistémica 2,2 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observaram-se aumentos das pressões sistólica e arterial (até 29 mmHg) no rato e macaco cujas exposições sistémicas foram 2,2 vezes e 8,9 vezes superiores, respetivamente às obtidas com as doses terapêuticas no homem.

Um incidente de trombose/embolia pulmonar não relacionado com a dose foi observado no estudo de dose repetida de 1 mês no macaco. O significado clínico deste achado é desconhecido.

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

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

Num estudo não clínico realizado em cães muito jovens (com idades entre 2-8 semanas) utilizando posaconazol administrado por via intravenosa, observou-se um aumento na incidência de alargamento do ventrículo cerebral em animais tratados quando comparado com o grupo de animais controlo. Nos 5 meses após terminar o tratamento, não se observou diferenças na incidência de alargamento do ventrículo cerebral entre o grupo de animais controlo e o grupo de tratamento. Não ocorreram alterações neurológicas, comportamentais ou de desenvolvimento nos cães com este achado, e não foi observado um achado cerebral semelhante nem com a administração oral de posaconazol a cães jovens (4 dias a 9 meses de idade) nem com a administração intravenosa de posaconazol a cães jovens (10 semanas a 23 semanas de idade). Não é conhecido o significado clínico deste achado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sulfobutil éter betaciclodextrina sódica (SBECD)

Edetato dissódico
Ácido hidroclorídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Noxafil não pode ser diluído com:

Solução de Lactato de Ringer
Glicose a 5% com solução de Lactato de Ringer
Bicarbonato de sódio a 4,2%

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Do ponto de vista microbiológico, após mistura, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso contrário, a solução pode ser armazenada durante um período não superior a 24 horas, no frigorífico a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Este medicamento é apenas para utilização única.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e com um selo de alumínio, contendo 16,7 ml de solução.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de administração de Noxafil concentrado para solução para perfusão

- Colocar o frasco para injetáveis de Noxafil fora do frigorífico para atingir a temperatura ambiente.
- Transferir de modo assético 16,7 ml de posaconazol para um saco (ou frasco) de utilização intravenosa contendo um solvente para diluição compatível (consultar a lista de solventes em baixo), com um volume entre 150 a 283 ml, dependendo da concentração final que se pretende atingir (não inferior a 1 mg/ml e não superior a 2 mg/ml).
- Administrar via linha venosa central, incluindo cateter venoso central ou cateter central inserido periféricamente (PICC) por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus.
- Se não estiver disponível um cateter venoso central, pode ser administrada uma perfusão única através de cateter venoso periférico com um volume de forma a atingir uma diluição de aproximadamente 2 mg/ml. Quando administrado através de cateter venoso periférico a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos.
Nota: Em estudos clínicos, perfusões periféricas múltiplas administradas através da mesma veia resultaram em reações no local de perfusão (ver secção 4.8).
- Noxafil é para utilização única.

Os medicamentos abaixo indicados podem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa (ou cânula) que Noxafil concentrado para solução para perfusão:

Sulfato de amicacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Cloridrato de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Cloridrato de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Noradrenalina
Cloreto de potássio
Cloridrato de vancomicina

Quaisquer produtos não mencionados na lista acima, não devem ser administrados concomitantemente com Noxafil, através da mesma via intravenosa (ou cânula).

Noxafil concentrado para solução para perfusão deve ser examinado visualmente de forma a detetar a existência de partículas antes da administração. A solução de Noxafil é incolor a amarelo claro. Alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na lista em baixo:

Glicose 5% em água

Cloreto de sódio 0,9%

Cloreto de sódio 0,45%

Glicose 5% e Cloreto de sódio 0,45%

Glicose 5% e Cloreto de sódio 0,9%

Glicose 5% e KCl 20 mEq

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

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

EU/1/05/320/004

1 frasco para injetáveis

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

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 300 mg de posaconazol. Após reconstituição, a suspensão oral gastrorresistente tem uma concentração de aproximadamente 30 mg por ml.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,28 mg/ml de para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e 0,04 mg/ml de para-hidroxibenzoato de propilo.

Este medicamento contém 47 mg de sorbitol (E420) por ml.

Este medicamento contém 7 mg de propilenoglicol (E1520) por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente.

Pó esbranquiçado a amarelo.

O veículo é um líquido turvo e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente está indicado no tratamento das seguintes infeções fúngicas em doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1):

- Aspergilose invasiva em doentes com doença refratária à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos;
- Fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B;
- Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol;
- Coccidioidomicose em doentes com doença refratária à anfotericina B, a itraconazol ou a fluconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos.

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

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente está indicado na profilaxia de infeções fúngicas invasivas nos seguintes doentes pediátricos a partir dos 2 anos de idade:

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

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de Noxafil concentrado para solução para perfusão e comprimidos gastrorresistentes para utilização no tratamento primário de aspergilose invasiva.

Por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento de Noxafil suspensão oral para mais informação sobre utilização na candidíase orofaríngea.

4.2 Posologia e modo de administração

Não intercambialidade entre Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e Noxafil suspensão oral

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente está indicado apenas para a população pediátrica (<18 anos de idade). Está disponível outra formulação (Noxafil suspensão oral) para doentes adultos ≥ 18 anos de idade.

O pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente não é intercambiável com a suspensão oral devido às diferenças na posologia entre as duas formulações. Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação.

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

Posologia

Noxafil está também disponível sob a forma de suspensão oral de 40 mg/ml; comprimidos gastrorresistentes de 100 mg e concentrado para solução para perfusão de 300 mg.

A posologia para doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade é apresentada na Tabela 1.

A dose máxima em volume que pode ser administrada com uma seringa doseadora de 10 ml é 8 ml, utilizando uma saqueta de Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente, que corresponde a uma dose máxima de 240 mg (ou seja, a dose recomendada para doentes que pesam 40 kg). Para doentes pediátricos com peso > 40 kg, é recomendada a utilização de comprimidos de posaconazol, caso os doentes consigam engolir comprimidos inteiros. Consultar o RCM dos comprimidos para informação adicional sobre a posologia.

Tabela 1. Dose recomendada em doentes pediátricos (a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade) e peso entre 10 e 40 kg

Peso (kg)	Dose (volume)
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)

No Dia 1, a dose recomendada é administrada duas vezes.

Após o Dia 1, a dose recomendada é administrada uma vez por dia.

Duração do tratamento

Para doentes com infeções fúngicas invasivas (IFI) refratárias ou doentes com IFI intolerantes ao tratamento de 1ª linha, a duração do tratamento deverá fundamentar-se na gravidade da doença subjacente, na recuperação de estados de imunossupressão e na resposta clínica.

Para doentes com leucemia mieloide aguda ou síndromes mielodisplásicas, a profilaxia de infeções fúngicas invasivas com Noxafil deve começar vários dias antes do início previsto da neutropenia e continuar por 7 dias após contagem de neutrófilos estar acima de 500 células por mm^3 . A duração do tratamento é baseada na recuperação da neutropenia ou imunossupressão.

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de posaconazol em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados clínicos disponíveis.

Modo de administração

Via oral

A dose deve ser administrada oralmente, até 30 minutos após mistura.

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente tem que ser administrado com as seringas de ponta dentada fornecidas na embalagem.

Para detalhes sobre preparação e administração do pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente ver secção 6.6 e as Instruções para Utilização.

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

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

Administração concomitante de alcaloides ergotamínicos (ver secção 4.5).

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

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

Toxicidade hepática

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

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

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

Monitorização da função hepática

Os testes de função hepática devem ser avaliados no início e no decurso do tratamento com posaconazol. Os doentes que desenvolvem alterações nos testes de função hepática durante a terapêutica com posaconazol deverão ser monitorizados por rotina para despiste do desenvolvimento de lesões hepáticas mais graves. O tratamento dos doentes deverá incluir uma avaliação laboratorial da função hepática (em especial, testes da função hepática e determinação dos níveis de bilirrubina). Dever-se-á ponderar a interrupção do tratamento com posaconazol caso os sinais e sintomas clínicos sejam consistentes com o desenvolvimento de doença hepática.

Prolongamento do intervalo QTc

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

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

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

Interações medicamentosas

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

Midazolam e outras benzodiazepinas

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

Toxicidade da Vincristina

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

Toxicidade de venetoclax

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP3A, incluindo posaconazol, com o substrato de CYP3A4 venetoclax pode aumentar a toxicidade de venetoclax, incluindo o risco de síndrome de lise tumoral (SLT) e neutropenia (ver secções 4.3 e 4.5). Consultar o RCM de venetoclax para informação mais detalhada.

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

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

Exposição plasmática

As concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de posaconazol comprimidos são em geral mais elevadas que as obtidas com posaconazol suspensão oral. Em alguns doentes as concentrações plasmáticas de posaconazol após administração de posaconazol comprimidos podem aumentar ao longo do tempo (ver secção 5.2).

Disfunção gastrointestinal

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

Para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo. Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Sorbitol

Este medicamento contém 47 mg de sorbitol (E420) por ml.

Sorbitol pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados por via oral quando administrados concomitantemente.

Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar/não lhes deve ser administrado este medicamento.

Propilenoglicol

Este medicamento contém 7 mg de propilenoglicol (E1520) por ml.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre posaconazol

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

Rifabutina

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenitoína

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

Antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes quando os comprimidos de posaconazol foram utilizados concomitantemente com antiácidos, antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões. Não é necessário qualquer ajuste da dose dos comprimidos de posaconazol quando estes são utilizados concomitantemente com antiácidos, antagonistas dos recetores H_2 e inibidores da bomba de protões.

Efeitos de posaconazol sobre outros medicamentos

Posaconazol é um potente inibidor do CYP3A4. A administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 pode resultar num grande aumento da exposição aos substratos do CYP3A4 como exemplificado abaixo pelo efeito sobre tacrolímus, sirolímus, atazanavir e midazolam. Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de posaconazol com substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa e poderá ser necessário reduzir a dose do substrato do CYP3A4. Se posaconazol for administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 administrados por via oral, e para os quais um aumento das concentrações plasmáticas poderá estar associado a reações adversas inaceitáveis, devem-se monitorizar cuidadosamente as concentrações plasmáticas do substrato do CYP3A4 e/ou as reações adversas, e ajustar a dose conforme necessário. Vários dos estudos de interação foram conduzidos em voluntários saudáveis nos quais ocorre uma exposição superior a posaconazol em comparação com os doentes aos quais é administrada a mesma dose. O efeito de posaconazol sobre os substratos do CYP3A4 em doentes pode ser inferior nalguns casos aos observados em voluntários saudáveis, e é expectável que seja variável entre os doentes devido à variável exposição de posaconazol nos doentes. O efeito da administração concomitante com posaconazol nos níveis plasmáticos dos substratos do CYP3A4 também pode ser variável no mesmo doente.

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

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

Alcaloides ergotamínicos

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

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

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

Alcaloides da vinca

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

Rifabutina

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

Sirolimus

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

Ciclosporina

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

Tacrolimus

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

Inibidores da protease VIH

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

Midazolam e outras benzodiazepinas metabolizadas pelo CYP3A4

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

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

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

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

Digoxina

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

Sulfonilureias

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

Ácido all-trans retinoico (ATRA) ou tretinoína

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

Venetoclax

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

Posaconazol não teve qualquer efeito na fertilidade de ratos macho em doses até 180 mg/kg (3,4 vezes o regime de 300 mg comprimidos com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em doentes) ou ratos fêmea em doses até 45 mg/kg (2,6 vezes o regime de 300 mg comprimidos com base nas concentrações plasmáticas no estado estacionário em doentes). Não existe experiência clínica que avalie o impacto do posaconazol na fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Segurança de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e concentrado para solução para perfusão

A segurança de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e concentrado para solução para perfusão foi avaliada em 115 doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos para utilização em profilaxia.

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento foram aumento da alanina aminotransferase (2,6 %), aumento da aspartato aminotransferase (3,5 %) e erupção cutânea (2,6 %).

Lista tabelada de reações adversas

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	neutropenia trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinofilia, linfadenopatia, enfarte esplênico síndrome urêmica hemolítica, púrpura trombocitopênica trombótica, pancitopenia, coagulopatia, hemorragia
Doenças do sistema imunitário Pouco frequentes: Raros:	reação alérgica reação de hipersensibilidade
Doenças endócrinas Raros:	insuficiência suprarrenal, diminuição da gonadotrofina no sangue, pseudoaldosteronismo
Doenças do metabolismo e da nutrição Frequentes: Pouco frequentes:	desequilíbrio electrolítico, anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia, hipomagnesemia hiperglicemia, hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico Pouco frequentes: Raros:	sonhos anormais, estado confusional, perturbação do sono perturbação psicótica, depressão
Doenças do sistema nervoso Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	parestesia, tonturas, sonolência, cefaleia, disgeusia convulsões, neuropatia, hipoestesia, tremor, afasia, insónia acidente cerebrovascular, encefalopatia, neuropatia periférica, síncope
Afeções oculares Pouco frequentes: Raros:	visão turva, fotofobia, acuidade visual diminuída diplopia, escotoma
Afeções do ouvido e do labirinto Raros:	deficiência auditiva
Cardiopatias Pouco frequentes: Raros:	síndrome de QT longo [§] , eletrocardiograma anormal [§] , palpitações, bradicardia, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia <i>torsade de pointes</i> , morte súbita, taquicardia ventricular, paragem cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
Vasculopatias Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	hipertensão hipotensão, vasculite embolia pulmonar, trombose venosa profunda

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Pouco frequentes: Raros:	tosse, epistaxe, soluços, congestão nasal, dor pleurítica, taquipneia hipertensão pulmonar, pneumonia intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais Muito frequentes: Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	náusea vômito, dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca, flatulência, obstipação, mal-estar anorretal pancreatite, distensão abdominal, enterite, mal-estar epigástrico, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, edema da boca hemorragia gastrointestinal, íleo
Afeções hepatobiliares Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	testes de função hepática aumentados (ALT aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, GGT aumentada) lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatomegalia, colestase, toxicidade hepática, função hepática anormal insuficiência hepática, hepatite colestática, hepatosplenomegalia, hipersensibilidade dolorosa do fígado, asterixe
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	erupção cutânea, prurido ulceração da boca, alopecia, dermatite, eritema, petéquias síndrome de Stevens Johnson, erupção cutânea vesicular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos Pouco frequentes:	dorsalgia, dor cervical, dor musculoesquelética, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias Pouco frequentes: Raros:	insuficiência renal aguda, insuficiência renal, creatininemia aumentada acidose tubular renal, nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama Pouco frequentes: Raros:	perturbação menstrual dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes: Pouco frequentes: Raros:	pirexia (febre), astenia, fadiga edema, dor, arrepios, mal-estar, desconforto torácico, intolerância medicamentosa, sensação de nervosismo, inflamação da mucosa edema da língua, edema facial
Exames complementares de diagnóstico Pouco frequentes:	alterações dos níveis de fármacos, fósforo no sangue diminuído, radiografia do tórax anormal

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

§ Ver secção 4.4.

Descrição de reações adversas selecionadas

Afeções hepatobiliares

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não há experiência em sobredosagem com posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrirresistente.

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Microbiologia

Posaconazol tem demonstrado, *in vitro*, ser ativo contra os seguintes microrganismos: espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), espécies de *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, e espécies de *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*. Os dados microbiológicos sugerem que o posaconazol é eficaz contra *Rhizomucor*, *Mucor* e *Rhizopus*; no entanto, os dados clínicos são atualmente muito limitados para avaliar a eficácia de posaconazol contra estes agentes causais.

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

Resistência

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

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

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

Valores ECOFF EUCAST:

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

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

Limites de suscetibilidade (Breakpoints)

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

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

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

Co-administração com outros agentes antifúngicos

A utilização de tratamentos antifúngicos concomitantes não devem diminuir a eficácia de posaconazol ou de outros tratamentos; no entanto, atualmente não existe evidência clínica de que o tratamento concomitante traga benefício acrescido.

Experiência clínica

Resumo do estudo de ligação de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e concentrado para solução para perfusão

A farmacocinética e segurança de posaconazol concentrado para solução para perfusão e pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente foram avaliadas em 115 doentes pediátricos com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos num estudo não aleatorizado, multicêntrico, aberto, de escalonamento sequencial de dose (Estudo 097). Doentes pediátricos imunocomprometidos, com neutropenia conhecida ou esperada, foram expostos a posaconazol em doses diárias de 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg ou 6 mg/kg (duas vezes por dia no Dia 1). Todos os 115 indivíduos receberam inicialmente posaconazol concentrado para solução para perfusão durante pelo menos 7 dias e 63 indivíduos foram transferidos para o pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. A duração de tratamento média global (posaconazol concentrado para solução para perfusão e pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente) para todos os indivíduos tratados foi de 20,6 dias (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de posaconazol foi estabelecida em doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade. A utilização de posaconazol nestes grupos etários é suportada pela evidência de estudos adequados e bem controlados com posaconazol em adultos, com dados de farmacocinética e segurança de estudos pediátricos e com dados de modelos farmacocinéticos populacionais (ver secção 5.2). Nos estudos pediátricos não foram identificados novos sinais de segurança associados à utilização de posaconazol em doentes pediátricos (ver secção 4.8).

A segurança e a eficácia de Noxafil nos doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Avaliação eletrocardiográfica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente é aproximadamente 83 %. A administração de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente após uma refeição de alto teor lipídico em adultos não teve efeito significativo na AUC e resultou numa diminuição moderada (23 % a 41 %) na C_{max} . Com base num modelo farmacocinético populacional, não foi identificado efeito significativo de uma refeição na biodisponibilidade de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente em doentes pediátricos a partir dos 2 anos e menos de 18 anos de idade. Desta forma, o pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não é esperado que a administração concomitante de posaconazol pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente com medicamentos que afetem o pH gástrico ou a motilidade gástrica tenha um efeito significativo na exposição farmacocinética de posaconazol com base na semelhança com os comprimidos gastrorresistentes.

Foi realizado um estudo de dissolução *in vitro* para avaliar o impacto do álcool (5, 10, 20 e 40 %) na dissolução de Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. Concluiu-se que *in vitro* posaconazol se libertava mais rapidamente em Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente na presença de álcool, o que pode interferir com as suas características de libertação prolongada.

Distribuição

Posaconazol tem um volume de distribuição central de 112 l (5,2 % RSE) com base no modelo farmacocinético populacional em indivíduos pediátricos a receber as formulações IV ou PFS. Posaconazol apresenta uma forte ligação às proteínas (> 98 %), predominantemente à albumina sérica.

Biotransformação

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

Eliminação

Posaconazol sofre uma eliminação lenta, com uma depuração média de 4,7 l/h (3,9 % RSE) e uma semivida ($t_{1/2}$) correspondente de 24 horas com base no modelo farmacocinético populacional em indivíduos pediátricos a receber IV ou PFS. Após a administração de ^{14}C -posaconazol, a radioatividade foi predominantemente recuperada nas fezes (77 % da dose radiomarcada), tendo como principal componente o composto original (66% da dose radiomarcada). A depuração renal constitui uma via de eliminação *minor*, sendo 14 % da dose radiomarcada excretada na urina (< 0,2 % da dose radiomarcada corresponde ao composto original). As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas ao Dia 7 após a dose de uma vez por dia (duas vezes por dia no Dia 1) em indivíduos pediátricos a receber PFS.

Farmacocinética em populações especiais

Crianças (< 18 anos)

Com base num modelo farmacocinético populacional que avaliou a farmacocinética de posaconazol e exposições preditivas em doentes pediátricos, o alvo de exposição da concentração média de

posaconazol no estado estacionário (C_{med}) de aproximadamente 1.200 ng/ml e $C_{med} \geq 500$ ng/ml, em aproximadamente 90 % dos doentes é atingido com a dose recomendada de posaconazol concentrado para solução para perfusão e pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente. Simulações, utilizando um modelo farmacocinético populacional, prevêem uma $C_{med} \geq 500$ ng/ml em 90 % dos doentes pediátricos que pesem pelo menos 40 kg após administração da dose para um adulto de posaconazol comprimidos gastrorresistentes (300 mg duas vezes por dia no Dia 1 e 300 mg uma vez por dia a partir do Dia 2).

A análise farmacocinética populacional de posaconazol em doentes pediátricos sugere que a idade, sexo, compromisso renal e etnia não têm um efeito clinicamente relevante na farmacocinética de posaconazol.

Não é recomendado um ajuste posológico em caso de compromisso renal (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tal como observado com outros agentes antifúngicos azóis, registaram-se efeitos relacionados com a inibição da síntese da hormona esteroide nos estudos de toxicidade de dose repetida realizados com posaconazol. Foram observados efeitos de supressão suprarrenal nos estudos de toxicidade em ratos e cães, com exposições iguais ou superiores às obtidas com as doses terapêuticas em humanos.

Registou-se fosfolipidose neuronal nos cães tratados durante um período ≥ 3 meses, com exposições sistémicas menores que as obtidas com as doses terapêuticas em humanos. Esta situação não foi observada nos macacos tratados durante um período de um ano. Nos estudos sobre neurotoxicidade, com a duração de doze meses, realizados em cães e em macacos, não se observaram quaisquer efeitos funcionais sobre os sistemas nervosos central ou periférico, com exposições sistémicas superiores às obtidas terapêuticamente.

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

Num estudo não clínico realizado em cães muito jovens (com idades entre 2-8 semanas) utilizando posaconazol administrado por via intravenosa, observou-se um aumento na incidência de alargamento do ventrículo cerebral em animais tratados quando comparado com o grupo de animais controlo. Nos 5 meses após terminar o tratamento, não se observaram diferenças na incidência de alargamento do ventrículo cerebral entre o grupo de animais controlo e o grupo de tratamento. Não ocorreram alterações neurológicas, comportamentais ou de desenvolvimento nos cães com este achado, e não foi observado um achado cerebral semelhante nem com a administração oral de posaconazol a cães jovens (4 dias a 9 meses de idade) nem com a administração intravenosa de posaconazol a cães jovens (10 semanas a 23 semanas de idade). Não é conhecido o significado clínico deste achado.

Não se observaram quaisquer efeitos a nível dos eletrocardiogramas, incluindo os intervalos QT e QTc, num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida realizado em macacos, com exposições sistémicas 8,5 vezes superiores às concentrações obtidas com as doses terapêuticas em humanos. Os estudos ecocardiográficos não revelaram qualquer indicação de descompensação cardíaca num estudo de farmacologia de segurança de dose repetida, realizado em ratos, com uma exposição sistémica 2,1 vezes superior à obtida terapêuticamente. Observou-se aumento das pressões sistólica e arterial (até 29 mmHg) em ratos e macacos cujas exposições sistémicas foram 2,1 vezes e 8,5 vezes superiores, respetivamente, em relação às obtidas com doses terapêuticas em humanos.

Realizaram-se estudos sobre reprodução e desenvolvimento peri e pós-natal, em ratos. Com exposições inferiores às obtidas com as doses terapêuticas em humanos, posaconazol provocou alterações esqueléticas e malformações, distocia, prolongamento do período de gestação, redução do tamanho médio da ninhada e da viabilidade pós-natal. Em coelhos, posaconazol revelou ser embriotóxico com exposições superiores às obtidas com doses terapêuticas. Tal como observado com outros agentes antifúngicos azóis, estes efeitos sobre a reprodução foram considerados como sendo devidos a um efeito sobre a esteroidogénese relacionado com o tratamento.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Hipromelose, acetato succinato

Veículo

água purificada

glicerol (E422)

para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

para-hidroxibenzoato de propilo

di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

ácido cítrico anidro (E330)

goma xantana (E415)

citrato de sódio (E331)

sacarina sódica (E954)

celulose microcristalina

carmelose sódica

fosfato trissódico, sulfato de carragenato de cálcio (E407)

sorbitol líquido (E420)

sorbato de potássio (E202)

aroma cítrico doce de bagas silvestres contendo propilenoglicol (E1520), água, aroma natural e artificial

emulsão antiespuma contendo propilenoglicol (E1521), octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano e alfa –(1-oxooctadecilo)- omega -hidroxi -poli(oxi-1,2-etanodiilo)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição: 30 minutos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente é fornecido numa embalagem contendo:

Embalagem 1: O kit contém 8 saquetas (PET/alumínio/LLDPE) de utilização única com abertura resistente a crianças, duas seringas de ponta dentada de 3 ml (verdes), duas seringas de ponta dentada de 10 ml (azuis), dois copos de mistura, um frasco (HDPE) de 473 ml de veículo com uma tampa de

polipropileno (PP) com uma folha de alumínio selada e um adaptador de frasco para o frasco do veículo.

Embalagem 2: Uma caixa de seis seringas de ponta dentada de 3 ml (verdes) e seis de 10 ml (verdes).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os detalhes completos sobre como preparar e administrar o pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente encontram-se no folheto com as instruções de utilização incluído no kit. Os pais e/ou cuidadores devem ser incentivados a ler o folheto com as instruções de utilização antes de preparar e administrar Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente.

Cada saqueta de utilização única contém 300 mg de posaconazol que é para suspensão em 9 ml de veículo para obter um total de 10 ml de suspensão com a concentração final de aproximadamente 30 mg por ml.

Nota: APENAS o veículo incluído no kit deve ser utilizado para preparar Noxafil.

Nota: Para assegurar a administração da dose correta, APENAS devem ser utilizadas as seringas com ponta dentada na preparação e administração. O perfil das seringas de ponta dentada previne a aglomeração da suspensão durante a preparação e administração.

A seringa de ponta dentada fornecida na embalagem deve ser utilizada para administrar Noxafil com sonda de administração entérica. O tamanho da sonda de administração entérica deve ser selecionado com base nas características do doente. Utilizar a sonda de administração entérica apropriada com base no material da sonda de acordo com a seguinte tabela.

Tipo	Material da sonda	Tamanho da sonda
Sonda gástrica	Poliuretano	16 Fr ou maior
	Silicone	14 Fr ou maior
Sonda nasogástrica	PVC*	12 Fr ou maior
	Poliuretano	12 Fr ou maior

*PVC – policloreto de vinilo

A sonda deve ser lavada de novo com pelo menos 10 ml de água para garantir que Noxafil é administrado e para limpar a sonda.

Após a administração do volume necessário, a suspensão remanescente no copo de mistura não pode ser reutilizada e tem de ser descartada.

A dose deve ser administrada oralmente, até 30 minutos após mistura.

Qualquer medicamento ou veículo não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/05/320/005

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

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005

Data da última renovação: 25 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral
posaconazol

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

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de posaconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também glucose líquida, benzoato de sódio (E211), álcool benzílico, propilenoglicol (E1520).
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Um frasco de 105 ml de suspensão oral.
Colher de medição

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Noxafil suspensão oral e comprimidos NÃO são intercambiáveis.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Qualquer produto remanescente quatro semanas após a abertura do frasco deve ser eliminado. Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

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

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

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

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

EU/1/05/320/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Noxafil suspensão oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral
posaconazol

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

Cada ml de suspensão contém 40 mg de posaconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também glucose líquida, benzoato de sódio (E211), álcool benzílico, propilenoglicol (E1520).
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

105 ml
suspensão oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Eliminar após 4 semanas. Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/05/320/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes
posaconazol

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

Cada comprimido gastrorresistente contém 100 mg de posaconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

24 comprimidos gastrorresistentes
96 comprimidos gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Noxafil suspensão oral e comprimidos NÃO são intercambiáveis.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

noxafil comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

BLISTERs

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes
posaconazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

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

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão
posaconazol

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

Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de posaconazol.
Cada ml contém 18 mg de posaconazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sulfobutil éter betaciclodextrina sódica (SBECD), edetato dissódico, ácido hidrocloreídrico e hidróxido de sódio (para ajuste de pH), água para preparações injetáveis
Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.
Frasco para injetáveis de utilização única.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

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

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

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

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

EU/1/05/320/004 1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Noxafil 300 mg concentrado estéril
posaconazol
Via intravenosa após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (COM BLUEBOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente
posaconazol

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

Cada saqueta contém 300 mg de posaconazol. Após reconstituição, a suspensão oral gastrorresistente tem uma concentração de aproximadamente 30 mg por ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O medicamento reconstituído contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo, propilenoglicol (E1520) e sorbitol líquido (E420). Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente.

Esta caixa contém uma embalagem (embalagem 1) com: 8 saquetas, duas seringas de ponta dentada de 3 ml e de 10 ml, dois copos de mistura, um frasco de veículo e um adaptador de frasco; e uma embalagem (embalagem 2) com: seis seringas de ponta dentada adicionais de 3 ml e de 10 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e Noxafil suspensão oral NÃO são intercambiáveis.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Após reconstituição: a suspensão oral gastrorresistente deve ser utilizada até 30 minutos.

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

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

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

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

EU/1/05/320/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

noxafil 300 mg pó para suspensão oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERIOR – Embalagem 1 (de 2) (SEM BLUEBOX)
NOXAFIL 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente
posaconazol

Embalagem 1 (de 2)

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

Cada saqueta contém 300 mg de posaconazol. Após reconstituição, a suspensão oral gastrorresistente tem uma concentração de aproximadamente 30 mg por ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O medicamento reconstituído contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo, propilenoglicol (E1520) e sorbitol líquido (E420). Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente.

Esta embalagem contém: 8 saquetas, duas seringas de ponta dentada de 3 ml e de 10 ml, dois copos de mistura, um frasco de veículo e um adaptador de frasco.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo e as instruções antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e Noxafil suspensão oral NÃO são intercambiáveis.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Após reconstituição: a suspensão oral gastrorresistente deve ser utilizada até 30 minutos.

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

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

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

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

EU/1/05/320/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

noxafil 300 mg pó para suspensão oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SAQUETA para NOXAFIL 300 mg pó e veículo para suspensão oral
gastrorresistente**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente
posaconazol

via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo e as instruções de utilização antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

MSD

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO do frasco do VEÍCULO para ser utilizado com NOXAFIL 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente

1. NOME DO MEDICAMENTO

Veículo para Noxafil

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo, propilenoglicol (E1520) e sorbitol líquido (E420). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

473 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo e as instruções de utilização antes de utilizar.

Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

EU/1/05/320/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR (SEM BLUE BOX) – Embalagem 2 (de 2)-SERINGAS ADICIONAIS para utilizar com Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente

1. NOME DO MEDICAMENTO

Para utilização apenas com o kit de **Noxafil 300 mg** pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente
Embalagem 2 (de 2)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Esta embalagem contém seis seringas orais doseadoras de ponta dentada de 3 ml e de 10 ml embaladas individualmente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

EU/1/05/320/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Ler o folheto com instruções de utilização fornecido com o kit de Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Noxafil 40 mg/ml suspensão oral posaconazol

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Noxafil e para que é utilizado

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

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

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

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

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Noxafil

Não tome Noxafil

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

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

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se:

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

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

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

Crianças

Noxafil suspensão oral não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (17 anos de idade ou mais novos).

Outros medicamentos e Noxafil

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

Não tome Noxafil se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estômago)
- pimozida (utilizada para tratar sintomas do síndrome de Tourette e doenças mentais)

- halofantrina (utilizada para tratar malária)
- quinidina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anómalos).

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

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

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

Outros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

Noxafil com alimentos e bebidas

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

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico antes de começar a tomar Noxafil. Não tome Noxafil durante a gravidez, exceto se indicado pelo seu médico assistente. Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Noxafil. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide durante o tratamento com Noxafil.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Noxafil contém glucose

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

Noxafil contém sódio

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

Noxafil contém benzoato de sódio

Este medicamento contém 10 mg de benzoato de sódio (E211) por 5 ml de suspensão.

Noxafil contém álcool benzílico

Este medicamento contém até 1,25 mg de álcool benzílico por 5 ml de suspensão. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Noxafil contém propilenoglicol

Este medicamento contém até 24,75 mg de propilenoglicol (E1520) por 5 ml de suspensão.

3. Como tomar Noxafil

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

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

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

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

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

Se tomar mais Noxafil do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Noxafil

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

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

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

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

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

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

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

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

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

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Noxafil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não congelar.

Se restou suspensão num frasco mais de quatro semanas após este ter sido aberto pela primeira vez, não deverá tomá-la. Por favor, devolva o frasco contendo qualquer suspensão remanescente ao seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Noxafil

- A substância ativa de Noxafil é o posaconazol. Cada mililitro de suspensão oral contém 40 miligramas de posaconazol.
- Os outros componentes da suspensão são polissorbato 80, simeticone, benzoato de sódio (E211), citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico mono-hidratado, glicerol, goma xantana, glucose líquida, dióxido de titânio (E171), essência artificial de cereja contendo álcool benzílico e propilenoglicol (E1520), e água purificada.

Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem

Noxafil é uma suspensão oral de cor branca, com sabor a cereja, embalada em frascos de vidro âmbar com 105 ml. Cada frasco é fornecido com uma colher doseadora, para medição das doses de 2,5 ml e 5 ml da suspensão oral.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dproc_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
dproc_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
dproc_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
dproc_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
Dproc_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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês AAAA}>.

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Noxafil 100 mg comprimidos gastrorresistentes posaconazol

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Noxafil e para que é utilizado

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

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

Noxafil pode ser utilizado em adultos no tratamento de infeções fúngicas causadas por fungos da família *Aspergillus*.

Noxafil pode ser utilizado em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas:

- infeções causadas por fungos da família do *Aspergillus*, que não melhoraram durante o tratamento com os medicamentos antifúngicos anfotericina B ou itraconazol ou quando o tratamento com estes medicamento teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos da família do *Fusarium*, que não melhoraram durante o tratamento com anfotericina B, ou quando o tratamento com anfotericina B teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos que provocam as doenças conhecidas como “cromoblastomicose” e “micetoma”, que não melhoraram durante o tratamento com itraconazol, ou quando o tratamento com itraconazol teve que ser interrompido;
- infeções causadas por um fungo denominado *Coccidioides* que não melhoraram durante o tratamento com um ou mais dos medicamentos anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido.

Noxafil pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade com peso superior a 40 kg em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

- doentes cujo sistema imunitário possa estar enfraquecido devido a quimioterapia para “leucemia mieloide aguda” (LMA) ou “síndromes mielodisplásticas” (SMD)

- doentes a tomar “doses elevadas de terapêutica imunossupressora” após “transplante de células estaminais hematopoiéticas” (TCEH).

2. O que precisa de saber antes de tomar Noxafil

Não tome Noxafil

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

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

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se:

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

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

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

Crianças

Noxafil não deve ser dado a crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Noxafil

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

Não tome Noxafil se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)
- astemizol (utilizado para tratar alergias)

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

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

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

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

Outros medicamentos

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

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

Os seguintes medicamentos podem diminuir a eficácia de Noxafil, pela diminuição da quantidade de Noxafil no sangue:

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona (utilizado para tratar ou prevenir convulsões).
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Noxafil contém sódio

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

3. Como tomar Noxafil

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

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

A dose recomendada é 300 mg (três comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia no primeiro dia, e depois 300 mg (três comprimidos de 100 mg) uma vez por dia, nos restantes dias.

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

Tomar este medicamento

- Engula o comprimido inteiro com um pouco de água.
- Não esmague, mastigue, parta nem dissolva o comprimido.
- Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se tomar mais Noxafil do que deveria

Caso considere ter tomado uma quantidade excessiva de Noxafil, contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital.

Caso se tenha esquecido de tomar Noxafil

- Caso tenha omitido uma dose, tome-a logo que se lembrar.
- No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, omita a dose esquecida e mantenha o horário normal do tratamento.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

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

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formiguelo, comichão, picada ou ardor
- dor de cabeça
- níveis de potássio baixos – revelados nas análises ao sangue
- níveis de magnésio baixos – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)
- redução dos “neutrófilos” um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infeções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção na pele
- comichão
- obstipação (prisão de ventre)
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina nas análises ao sangue
- nível de plaquetas baixo (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível de “leucócitos” baixo, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infeções
- nível de “eosinófilos” elevado, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco
- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa

- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigênio ao baço (enfarte esplênico) – pode causar dor aguda no estômago
- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue
- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopecia)
- úlceras na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral
- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade de dormir (insônia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido
- dificuldade em respirar
- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômitos, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- pneumonia – sinais incluem falta de ar e produção de expectoração sem cor
- pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos pulmonares (hipertensão pulmonar) o que pode causar danos graves nos seus pulmões e coração
- problemas sanguíneos, como por exemplo alterações da coagulação do sangue, ou hemorragia prolongada
- reações alérgicas graves, incluindo erupção na pele generalizada com bolhas e descamação da pele
- problemas mentais, tais como ouvir vozes ou ver coisas que não existem
- desmaio
- problemas no pensamento ou na fala, tremor anormal, especialmente nas mãos, que não consegue controlar
- acidente vascular cerebral – sinais incluem dor, fraqueza, dormência ou formigamento nos braços ou nas pernas
- um ponto sem visibilidade ou negro no campo visual
- insuficiência do coração ou ataque de coração que pode levar a paragem cardíaca e morte, perturbações do ritmo cardíaco, com morte súbita

- coágulos de sangue nas pernas (trombose venosa profunda) – sinais incluem dor intensa ou inchaço nas pernas
- coágulos de sangue nos pulmões (embolismo pulmonar) – sinais incluem falta de ar ou dor ao respirar
- hemorragia no estômago ou no intestino – sinais incluem vomitar sangue ou sangue nas fezes
- bloqueio do intestino (obstrução intestinal) especialmente do “íleo”. Este bloqueio irá impedir a passagem do conteúdo do intestino ao intestino grosso, que resulta normalmente em distensão abdominal, vômitos, prisão de ventre grave, perda de apetite e cólicas
- “síndrome urêmica hemolítica” uma situação caracterizada pela destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) que pode acontecer com ou sem insuficiência renal
- “pancitopenia”, uma diminuição de todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) revelada nas análises ao sangue
- grandes manchas roxas na pele (purpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face ou língua
- depressão
- visão dupla
- dor no peito
- mau funcionamento das glândulas suprarrenais – pode provocar fraqueza, fadiga, perda de apetite, descoloração da pele
- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição
- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Noxafil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Noxafil

- A substância ativa de Noxafil é o posaconazol. Cada comprimido contém 100 miligramas de posaconazol.
- Os outros excipientes são: acetato succinato de hipromelose; celulose microcristalina; hidroxipropilcelulose (E463); sílica para uso dental; croscarmelose sódica; esterato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, dióxido de titânio (E171), talco, óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem

Noxafil comprimidos gastrorresistentes são comprimidos em forma de cápsula, com revestimento de cor amarela, com gravação “100” num dos lados e são embalados em blisters em cartonagens de 24 (2x12) ou 96 (8x12) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês AAAA}>.

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão posaconazol

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Noxafil e para que é utilizado

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

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

Noxafil pode ser utilizado em adultos no tratamento de infeções fúngicas causadas por fungos da família *Aspergillus*.

Noxafil pode ser utilizado em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas:

- infeções causadas por fungos da família do *Aspergillus* que não melhoraram durante o tratamento com os medicamentos antifúngicos anfotericina B ou itraconazol ou quando o tratamento com estes medicamento teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos da família do *Fusarium*, que não melhoraram durante o tratamento com anfotericina B, ou quando o tratamento com anfotericina B teve que ser interrompido;
- infeções causadas por fungos que provocam as doenças conhecidas como “cromoblastomicose” e “micetoma”, que não melhoraram durante o tratamento com itraconazol, ou quando o tratamento com itraconazol teve que ser interrompido;
- infeções causadas por um fungo denominado *Coccidioides*, que não melhoraram durante o tratamento com um ou mais dos medicamentos anfotericina B, itraconazol ou fluconazol, ou quando o tratamento com estes medicamentos teve que ser interrompido.

Noxafil pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Noxafil

Não utilize Noxafil

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

Não utilize Noxafil se alguma das situações anteriores se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Noxafil.

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se:

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

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

Crianças

Noxafil não deve ser dado a crianças com menos de 2 anos de idade

Outros medicamentos e Noxafil

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

Não tome Noxafil se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

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

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

- quaisquer medicamentos que contenham “alcaloides ergotamínicos” como a ergotamina ou dihidroergotamina, utilizadas no tratamento da enxaqueca. Noxafil pode aumentar a quantidade

destes medicamentos no sangue, o que pode provocar uma redução grave do fluxo sanguíneo para os seus dedos das mãos ou dos pés, causando danos.

- “estatinas”, como sinvastatina, atorvastatina ou lovastatina, utilizadas no tratamento de colesterol elevado.
- venetoclax quando utilizado no início do tratamento de um tipo de cancro, leucemia linfocítica crónica (CLL).

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

Outros medicamentos

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

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

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

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona (utilizados para tratar ou prevenir convulsões).
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a utilizar Noxafil. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide enquanto estiver a utilizar Noxafil.

Não amamente enquanto utilizar Noxafil, uma vez que pequenas quantidades de medicamento poderão passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Noxafil contém sódio

A dose máxima diária recomendada para este medicamento contém 924 mg de sódio (principal componente de sal de mesa). Isto é equivalente a 46% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se precisar de Noxafil 300 mg concentrado para solução para perfusão diariamente durante um período prolongado, especialmente se foi aconselhado a seguir uma dieta com pouco sal (sódio).

Noxafil contém ciclodextrina

Este medicamento contém 6.680 mg de ciclodextrina por frasco para injetáveis.

3. Como utilizar Noxafil

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada em adultos é de 300 mg duas vezes por dia no primeiro dia, e 300 mg uma vez por dia a partir daí.

A dose recomendada em crianças com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos é de 6 mg/kg até um máximo de 300 mg duas vezes por dia no primeiro dia, e 6 mg/kg até um máximo de 300 mg uma vez por dia a partir daí.

Noxafil concentrado para solução para perfusão irá ser diluído para a concentração correta pelo seu farmacêutico ou enfermeiro.

Noxafil concentrado para solução para perfusão ser-lhe-á sempre preparado e administrado por um profissional de saúde.

Ser-lhe-á administrado Noxafil:

- através de tubo de plástico colocado na sua veia (perfusão intravenosa)
- normalmente durante 90 minutos

A duração do tratamento pode depender do tipo de infeção que tem ou do tempo que o seu sistema imunitário não funciona corretamente e pode ser adaptada individualmente para si pelo seu médico assistente. Não adapte a sua dose nem altere o regime de tratamento sem falar com o seu médico.

Caso tenha sido esquecida uma dose de Noxafil

Como este medicamento irá ser administrado com supervisão médica cuidada, não é provável que uma dose seja esquecida. Contudo, informe o seu médico ou farmacêutico caso pense que foi esquecida uma dose.

Quando para o tratamento com Noxafil por indicação do seu médico não deverá ter quaisquer efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

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

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formiguelo, comichão, picada ou ardor
- inchaço, vermelhidão e sensibilidade ao longo da veia através da qual o Noxafil foi administrado
- dor de cabeça
- níveis de potássio baixos – revelados nas análises ao sangue
- níveis de magnésio baixos – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)
- redução dos “neutrófilos” no sangue, um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infeções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção na pele
- comichão
- obstipação (prisão de ventre)
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina nas análises ao sangue
- nível de plaquetas baixo (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível de “leucócitos” baixo, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infeções
- nível de “eosinófilos” elevado, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco

- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa
- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigénio ao baço (enfarte esplénico) – pode causar dor aguda no estômago
- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue
- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopecia)
- úlceras na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral
- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade para dormir (insónia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido
- dificuldade em respirar
- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômitos, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso
- inflamação ou dor no local de injeção

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- pneumonia – sinais incluem falta de ar e produção de expectoração sem cor
- pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos pulmonares (hipertensão pulmonar) o que pode causar danos graves nos seus pulmões e coração
- problemas sanguíneos como por exemplo alterações da coagulação do sangue ou hemorragia prolongada
- reações alérgicas graves, incluindo erupção na pele generalizada com bolhas e descamação da pele
- problemas mentais tais como ouvir vozes ou ver coisas que não existem
- desmaio
- problemas no pensamento ou na fala, tremor anormal, especialmente nas mãos, que não consegue controlar

- acidente vascular cerebral – sinais incluem dor, fraqueza, dormência ou formiguelo nos braços ou nas pernas
- um ponto sem visibilidade ou negro no campo visual
- insuficiência do coração ou ataque de coração que pode levar a paragem cardíaca e morte, perturbações do ritmo cardíaco, com morte súbita
- coágulos de sangue nas pernas (trombose venosa profunda) – sinais incluem dor intensa ou inchaço nas pernas
- coágulos de sangue nos pulmões (embolia pulmonar) – sinais incluem falta de ar ou dor ao respirar
- hemorragia no estômago ou no intestino – sinais incluem vomitar sangue ou sangue nas fezes
- bloqueio do intestino (obstrução intestinal), especialmente do “íleo”. Este bloqueio irá impedir a passagem do conteúdo do intestino ao intestino grosso, que resulta normalmente em distensão abdominal, vômitos, prisão de ventre grave, perda de apetite e cólicas
- “síndrome urémica hemolítica”, uma situação caracterizada pela destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) que pode acontecer com ou sem insuficiência renal
- “pancitopenia”, uma diminuição de todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) revelada nas análises ao sangue
- grandes manchas roxas na pele (purpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face ou língua
- depressão
- visão dupla
- dor no peito
- mau funcionamento das glândulas suprarrenais – pode provocar fraqueza, fadiga, perda de apetite, descoloração da pele
- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição
- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

- alguns doentes referiram ainda sensação de confusão após a utilização de Noxafil.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis listados em cima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Noxafil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Após preparação o medicamento deve ser administrado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a solução pode ser armazenada até 24 horas, a temperatura entre 2°C-8°C (no

frigorífico). Este medicamento é de utilização única e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Noxafil

- A substância ativa é o posaconazol. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de posaconazol.
- Os outros componentes são Sulfobutil éter betaciclodextrina sódica (SBECD), edetato dissódico, ácido hidroclorídrico (concentrado), hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem

Noxafil concentrado para solução para perfusão é um líquido límpido, incolor a amarelo. Alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento.

Este medicamento está disponível em frascos para injetáveis de vidro de utilização única, fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e com um selo de alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês AAAA}>.

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de administração para Noxafil concentrado para solução para perfusão

- Equilibrar o frasco para injetáveis refrigerado de Noxafil à temperatura ambiente.
- Transferir de forma assética 16,7 ml de posaconazol para um saco (ou frasco) de utilização intravenosa contendo um solvente para diluição compatível (consultar a lista de solventes em baixo), com um volume entre 150 a 283 ml, dependendo da concentração final que se pretende atingir (não inferior a 1 mg/ml e não superior a 2 mg/ml).
- Administrar via linha venosa central, incluindo um cateter venoso central ou um cateter central inserido perifericamente (PICC), por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 90 minutos. Noxafil concentrado para solução para perfusão não deve ser administrado por bólus.
- Se não estiver disponível um cateter venoso central, pode ser administrada uma perfusão única através de um cateter venoso periférico com um volume de forma a atingir uma diluição de aproximadamente 2 mg/ml. Quando administrado através de cateter venoso periférico, a perfusão deve ser administrada durante aproximadamente 30 minutos.
Nota: Em estudos clínicos, perfusões periféricas múltiplas administradas através da mesma veia resultaram em reações no local de perfusão (ver secção 4.8).
- Noxafil é para utilização única.

Os medicamentos abaixo indicados podem ser perfundidos simultaneamente através da mesma via intravenosa (ou cânula) que Noxafil concentrado para solução para perfusão:

Sulfato de amicacina
Caspofungina
Ciprofloxacina
Daptomicina
Cloridrato de dobutamina
Famotidina
Filgrastim
Sulfato de gentamicina
Cloridrato de hidromorfona
Levofloxacina
Lorazepam
Meropenem
Micafungina
Sulfato de morfina
Noradrenalina
Cloreto de potássio
Cloridrato de vancomicina

Quaisquer produtos não mencionados na lista acima, não devem ser administrados concomitantemente com Noxafil, através da mesma via intravenosa (ou cânula).

A solução para perfusão deve ser examinada visualmente de forma a detetar a existência de partículas antes da administração. A solução de Noxafil é incolor a amarelo claro. Alterações de cor dentro deste intervalo não afetam a qualidade do medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Noxafil não pode ser diluído com:

Solução de Lactato de Ringer
Glicose a 5 % com solução de Lactato de Ringer
Bicarbonato de sódio a 4,2 %

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na lista em baixo:

Glicose 5 % em água
Cloreto de sódio 0,9 %
Cloreto de sódio 0,45 %
Glicose 5 % e Cloreto de sódio 0,45 %
Glicose 5 % e Cloreto de sódio 0,9 %
Glicose 5 % e KCl 20 mEq

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente posaconazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar ou dar este medicamento à sua criança, pois contém informação importante para si.

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Noxafil e para que é utilizado

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

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

Noxafil pode ser utilizado em crianças a partir dos 2 anos de idade no tratamento dos seguintes tipos de infeções fúngicas quando outros medicamentos antifúngicos não resultaram ou quando teve que interromper o tratamento com estes medicamentos:

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

Este medicamento pode também ser utilizado para prevenir infeções fúngicas em crianças a partir dos 2 anos de idade em risco elevado de contrair uma infeção fúngica, tais como:

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

2. O que precisa de saber antes de tomar ou da sua criança tomar Noxafil

Não tome Noxafil

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

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

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil se você ou a sua criança:

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

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si ou à sua criança (ou em caso de dúvida), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Noxafil.

Se desenvolver diarreia grave ou vômito (sentir-se doente) enquanto está a tomar Noxafil, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente, uma vez que estes sintomas possam estar a impedir Noxafil de atuar adequadamente. Ver secção 4 para mais informação.

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente com alimentos e bebidas

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

Bebidas alcoólicas podem afetar a absorção deste medicamento.

Crianças

Noxafil não deve ser dado a crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Noxafil

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

Não tome Noxafil se está ou se a sua criança está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- terfenadina (utilizada para tratar alergias)

- astemizol (utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (utilizada para tratar problemas de estômago)
- pimozida (utilizada para tratar sintomas de Tourette e doença mental)
- halofantrina (utilizada para tratar malária)
- quinidina (utilizada para tratar ritmos cardíacos anómalos).

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

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

Não tome Noxafil se alguma das situações referidas acima se aplica a si ou à sua criança. Se tiver dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Outros medicamentos

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

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

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

- rifabutina e rifampicina (utilizadas para tratar determinadas infeções). Se já está a tomar rifabutina, será necessário efetuar testes ao sangue e terá de vigiar alguns possíveis efeitos indesejáveis da rifabutina.
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona (medicamentos utilizados para tratar ou prevenir convulsões).
- efavirenz e fosamprenavir, utilizados no tratamento da infeção por VIH.

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

Se é uma mulher em idade fértil deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar este medicamento. Contacte imediatamente o seu médico caso engravide enquanto estiver a tomar Noxafil.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Noxafil contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo. Pode causar reações alérgicas (possivelmente tardias).

Noxafil contém sorbitol

Este medicamento contém 47 mg de sorbitol (E420) por ml.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem (ou o seu filho tem) uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomar ou receber este medicamento.

Noxafil contém propilenoglicol

Este medicamento contém 7 mg de propilenoglicol (E1520) por ml.

Noxafil contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Noxafil

Não troque entre a toma de Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente e Noxafil suspensão oral.

Administre sempre este medicamento à sua criança exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança se tiver dúvidas.

- Consulte as instruções para utilização no folheto para informação sobre como preparar e administrar a dose de Noxafil. Conserve o folheto e siga as instruções sempre que prepara o medicamento. Leve consigo este folheto para as consultas médicas da sua criança.
- Certifique-se que o médico ou farmacêutico explicam como se faz a mistura e a administração da dose correta à sua criança.
- O pó para suspensão oral tem que ser misturado com o veículo fornecido antes de utilizar. Tem de dar à sua criança até 30 minutos depois de preparado.
- APENAS pode ser utilizado o veículo fornecido para preparar Noxafil.
- Para assegurar a preparação da dose correta, APENAS devem ser utilizadas as seringas de ponta dentada fornecidas para preparação e administração.
- Certifique-se que segue as instruções do seu médico. O médico irá informá-lo(a) se e quando deve parar de dar Noxafil à sua criança.

Que dose tomar

A dose recomendada para crianças com idade entre os 2 anos e menos de 18 anos, com peso entre 10 e 40 kg, é apresentada na tabela em baixo.

Peso (kg)	Dose (volume)
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)

No Dia 1 a dose recomendada é administrada duas vezes.

Após o Dia 1 a dose recomendada é administrada uma vez por dia.

Para crianças com peso > 40 kg é recomendada a utilização de Noxafil comprimidos, caso consigam engolir comprimidos inteiros.

A duração do tratamento pode depender do tipo de infeção que tem ou do tempo que o seu sistema imunitário não funciona corretamente e pode ser adaptada individualmente para si pelo seu médico assistente. Não altere a sua dose nem altere o regime de tratamento sem falar com o seu médico.

Se tomar ou se a sua criança tomar mais Noxafil do que deveria

Caso considere ter tomado ou que a sua criança tomou uma quantidade excessiva de Noxafil, contacte o seu médico ou dirija-se ao hospital imediatamente.

Caso tenha sido esquecido de tomar Noxafil

- Caso se esqueça de uma dose, tome-a ou dê à sua criança logo que se lembrar.
- No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, ignore a dose esquecida e mantenha o horário normal do tratamento.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves – você ou a sua criança podem necessitar de tratamento médico urgente:

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- alteração nos níveis de sais no seu sangue revelado nas análises ao sangue – sinais incluem sentir-se confuso ou fraco
- sensações anormais na pele, tais como dormência, formiguelo, comichão, arrepio, picada ou ardor
- dor de cabeça
- níveis baixos de potássio – revelados nas análises ao sangue
- níveis baixos de magnésio – revelados nas análises ao sangue
- pressão sanguínea elevada
- perda de apetite, dor ou perturbações no estômago, libertação de gases, boca seca, alterações no paladar
- azia (sensação de acidez/ardor no peito, ascendente para a garganta)
- redução dos “neutrófilos” no sangue, um tipo de glóbulos brancos (neutropenia) – isto pode aumentar o risco de desenvolver infeções e é revelado nas análises ao sangue
- febre
- sentir-se fraco, com tonturas, cansado ou com sonolência
- erupção cutânea
- comichão
- obstipação
- desconforto retal

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- anemia – sinais incluem dor de cabeça, sensação de cansaço ou tonturas, falta de ar, palidez e um nível baixo de hemoglobina revelado nas análises ao sangue
- nível baixo de plaquetas (trombocitopenia) revelado nas análises ao sangue – que pode levar a hemorragia
- nível baixo de “leucócitos”, um tipo de glóbulos brancos (leucopenia) revelado nas análises ao sangue – pode levar a que desenvolva mais infeções
- nível elevado de “eosinófilos”, um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia) – pode ocorrer se tiver uma inflamação
- inflamação dos vasos sanguíneos
- problemas no ritmo cardíaco
- convulsões
- lesão nos nervos (neuropatia)
- ritmo cardíaco anormal – revelado num eletrocardiograma (ECG), palpitações, batimento cardíaco lento ou acelerado, pressão arterial alta ou baixa
- pressão sanguínea baixa
- inflamação do pâncreas (pancreatite) – pode provocar dor intensa no estômago
- interrupção do fornecimento de oxigénio ao baço (enfarte esplénico) – pode causar dor aguda no estômago
- problemas graves nos rins – os sinais incluem aumento ou diminuição da urina com cor diferente do normal
- níveis elevados de creatinina no sangue – revelado nas análises ao sangue
- tosse, soluços
- hemorragia nasal
- dor forte no peito quando inspira (dor pleurítica)
- aumento dos gânglios linfáticos (linfadenopatia)
- redução da sensibilidade, especialmente na pele
- tremores
- níveis elevados ou baixos de açúcar no sangue
- visão turva, sensibilidade à luz
- perda de cabelo (alopecia)
- feridas na boca
- calafrios, sensação de mal-estar geral

- dor, dor nas costas ou no pescoço, dor nos braços ou pernas
- retenção de água (edema)
- alterações menstruais (hemorragias vaginais anormais)
- incapacidade para dormir (insônia)
- ficar totalmente ou parcialmente sem capacidade para falar
- inchaço da boca
- sonhos anormais ou dificuldade em dormir
- problemas de coordenação ou equilíbrio
- inflamação das mucosas
- nariz entupido
- dificuldade em respirar
- desconforto no peito
- sensação de inchaço
- náusea ligeira a grave, vômito, cólicas e diarreia, normalmente causada por um vírus, dor no estômago
- arrotar
- sentir-se nervoso

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

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

- mau funcionamento da glândula hipófise – o que pode provocar diminuição dos níveis sanguíneos de algumas hormonas que afetam o funcionamento dos órgãos sexuais masculinos e femininos
- problemas de audição
- pseudoaldosteronismo, que resulta em pressão sanguínea elevada com nível baixo de potássio (revelado nas análises ao sangue)

Desconhecidos: não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis

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

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis listados em cima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Noxafil

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos ou veículos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Consulte o folheto com instruções de utilização para informação sobre a forma correta para descartar o que sobrar de medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Noxafil

A substância ativa é posaconazol. Cada saqueta de utilização única de pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente tem um pó esbranquiçado a amarelo que contém 300 mg de posaconazol.

O outro componente é: hipromelose, acetato succinato

O veículo contém os seguintes componentes: água purificada, glicerol (E 422), para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, ácido cítrico anidro (E330), goma xantana (E415), citrato de sódio (E331), sacarina sódica (E954), celulose microcristalina e carmelose sódica, fosfato trissódico, sulfato de carragenato de cálcio (E407), sorbitol líquido (E420), sorbato de potássio (E202), aroma cítrico doce de bagas silvestres (contendo propilenoglicol (E1520), água, aroma natural e artificial), emulsão antiespuma contendo propilenoglicol (E1521), octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano e alfa – (1-oxooctadecilo)- omega -hidroxi -poli(oxi-1,2-etanodiilo).

Qual o aspeto de Noxafil e conteúdo da embalagem

Noxafil pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente é fornecido numa embalagem contendo:

Embalagem 1: O kit contém 8 saquetas (PET/alumínio/LLDPE) de utilização única com abertura resistente a crianças, duas seringas de ponta dentada de 3 ml (verdes), duas seringas de ponta dentada de 10 ml (azuis), dois copos de mistura, um frasco (HDPE) de 473 ml de veículo com uma tampa de polipropileno (PP) com uma folha de alumínio selada e um adaptador de frasco para o frasco de veículo.

Embalagem 2: uma caixa de seis seringas de ponta dentada de 3 ml (verdes) e de 10 ml (azuis). Cada saqueta de utilização única contém 300 mg de posaconazol que é para suspensão em 9 ml de veículo para obter um total de 10 ml de suspensão com uma concentração final de aproximadamente 30 mg por ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BVBA/SPRL
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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

Espanha

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês AAAA}>.

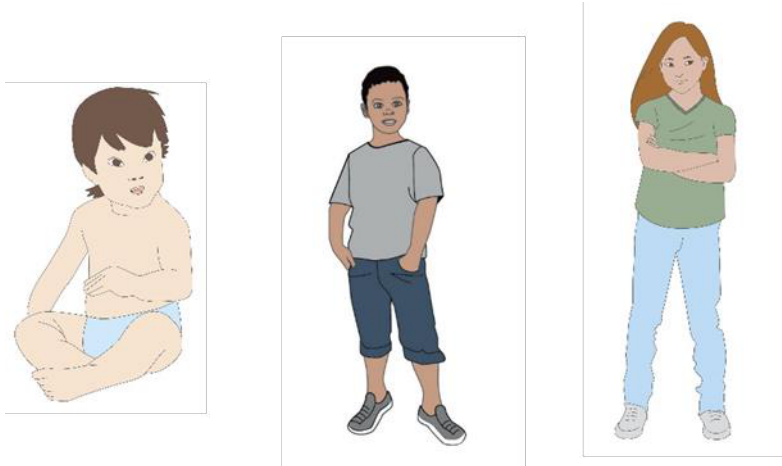
Outras fontes de informação

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

Instruções de Utilização

Noxafil 300 mg pó e veículo para suspensão oral gastrorresistente posaconazol

Instruções de Utilização para prestadores de cuidados de bebés e crianças



- **Certifique-se que lê e compreende estas instruções de utilização.**
- **Traga este folheto para as consultas da sua criança.**

Antes de começar

- Antes de começar, certifique-se que lê e compreende todas estas instruções. Podem ser diferentes de outros medicamentos que já tenha utilizado antes.
- É importante que faça todas as medições de forma cuidada.
- Antes de dar Noxafil, verifique as 3 datas de validade. A data de validade está impressa na caixa (Figura 1), nas saquetas de Noxafil (Figura 2) e no frasco de veículo (Figura 3).
- Não abra as saquetas de Noxafil até que esteja pronto para misturar a dose.



Figura 1

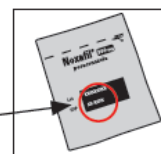


Figura 2



Figura 3

Nota: Se tiver alguma questão, fale com o seu médico ou farmacêutico.


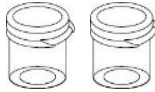



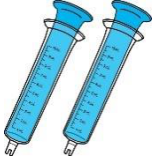
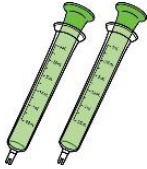
Antes de começar

- A quantidade de Noxafil que irá dar depende do peso da sua criança. O seu médico dir-lhe-á a dose correta a dar à sua criança. Certifique-se que mantém as consultas com o seu médico para que lhe seja indicada a nova dose à medida que a sua criança vai crescendo.
- Este folheto diz-lhe como deve:
 - Misturar Noxafil para uma forma líquida
 - Medir a dose correta usando uma seringa oral
 - Dar Noxafil à sua criança
 - Limpar

Nota: Coloque a sua criança num local seguro. Irá precisar das duas mãos para preparar Noxafil. Lave as suas mãos com água e sabão antes de preparar Noxafil.

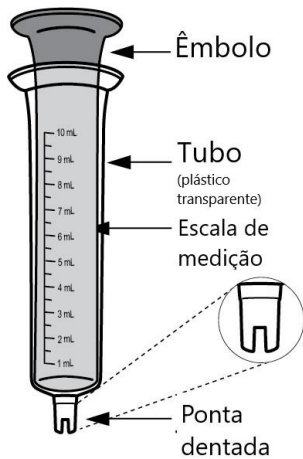
Nota antes de adicionar Noxafil: Certifique-se que você e a sua criança estão preparados. Se não utilizar Noxafil dentro de **30 minutos**, terá que o deitar fora e começar de novo.

Conteúdo do Kit

- Embalagem exterior 
 - Instruções de utilização (este folheto)
 - Folheto informativo 
 - 4 seringas (mostradas em baixo)
 - 2 copos de mistura 
 - 8 saquetas de Noxafil pó 
 - Adaptador do frasco 
 - Frasco de veículo para uso com Noxafil 
-  2 seringas (10 ml) azuis
-  2 seringas (3 ml) verdes

O kit tem um copo adicional e um set de seringas para o caso de uma se estragar ou perder. Não utilize nenhum copo ou seringa danificadas.

Conheça as Seringas Orais



- Antes de preparar a dose, reveja as diferentes partes da seringa e como utilizá-las.
 - Se tiver alguma questão sobre medição com uma seringa, fale com o seu médico ou farmacêutico.
 - Certifique-se que o êmbolo está totalmente empurrado para dentro da seringa antes de começar a medir a dose.
-
- Procure na escala de medição pelo número que corresponde à quantidade de veículo ou Noxafil que necessita.
 - Certifique-se que segue as instruções deste folheto para remover bolhas de ar da seringa. **As bolhas de ar podem afetar a quantidade de medicamento que a sua criança recebe.**

Passo 1. Preparar o veículo

Nota: Noxafil precisa de ser preparado usando o veículo.

Não misturar Noxafil com leite, sumo ou água.

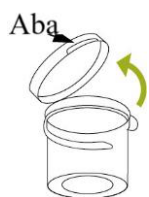


Quando usa o veículo pela primeira vez:

- Abra o frasco e retire o selo de segurança. Utilize uma tesoura se necessário.
- Coloque o adaptador do frasco no topo do frasco com o orifício pequeno voltado para cima.
- **Empurre o adaptador do frasco até baixo.**
- Uma vez colocado, o adaptador do frasco fica no frasco.
- Volte a tapar o frasco com a tampa.

Passo 2. Recolha todos os utensílios e coloque numa superfície limpa

Nota: Coloque a sua criança num local seguro. Irá precisar das duas mãos para preparar Noxafil. Lave as suas mãos com água e sabão antes de preparar Noxafil.



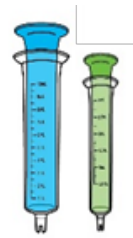
1 copo de mistura
(Usando a aba do copo de mistura, puxe para abrir a tampa)



1 saqueta de Noxafil pó



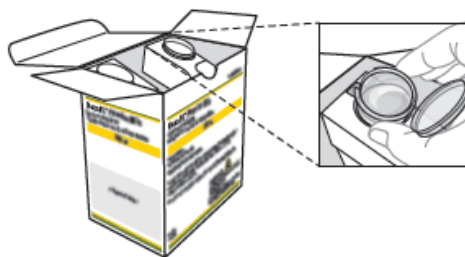
Veículo



1 seringa azul e 1 seringa verde
(Tenha pronta 1 de cada, mas dependendo da dose pode apenas precisar de uma.)



Tesoura
(não está incluída no kit: use tesouras afiadas de uso doméstico ou de culinária)



A embalagem de Noxafil tem um suporte do copo de mistura por dentro para ajudar a sustentar o copo enquanto mede a dose.

Passo 3. Adicionar Noxafil ao copo de mistura

Nota antes de adicionar Noxafil:

Certifique que você e a sua criança estão preparados. Se não utilizar Noxafil dentro de **30 minutos**, terá que o deitar fora e começar de novo.

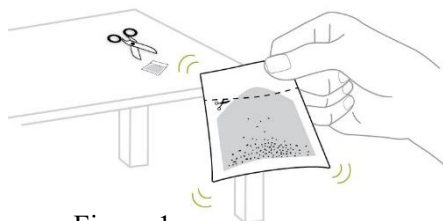


Figura 1

- Abra a saqueta pela linha picotada e adicione todo o pó ao copo de mistura. Certifique-se que a saqueta está totalmente vazia. (Figura 2)

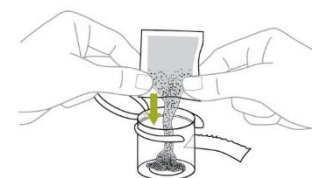


Figura 2

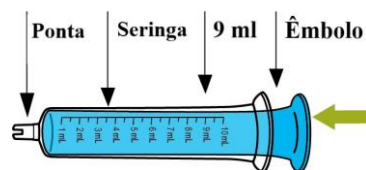
Passo 4. Agite o frasco de veículo



- Agite bem o veículo antes de cada preparação de Noxafil.

Passo 5. Encha a seringa azul com 9 ml de veículo

- Empurre o êmbolo da seringa **azul** até ao fim da seringa o mais que conseguir.



- Retire a tampa do frasco de veículo.
- Empurre a ponta dentada da seringa contra o adaptador do frasco.
- Com a seringa encaixada no frasco, vire o frasco e a seringa ao contrário. Com a outra mão, puxe o êmbolo para trás de forma a trazer o veículo para dentro da seringa.



- Pare quando chegar à linha dos 9 ml.
- Volte de novo o frasco e retire a seringa para verificar a medida.

Passo 6. Confirmar a existência de bolhas de ar

- Segure a seringa com a ponta dentada para cima. Dê pancadinhas com o dedo para mover alguma bolha de ar.
- Empurre o êmbolo devagar para que o ar saia. (Figura 1)

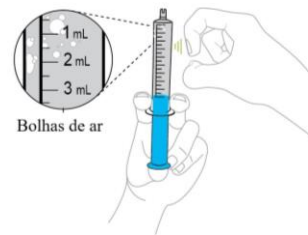
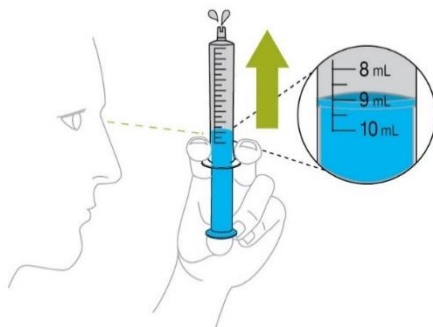


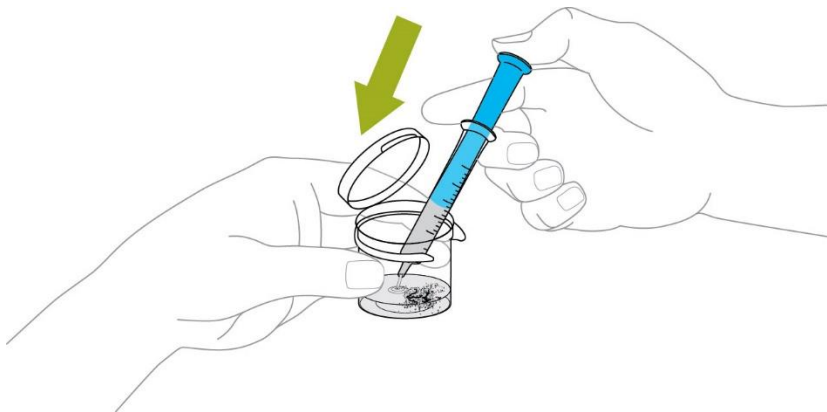
Figura 1



- Verifique de novo a medida de veículo na seringa. Se for menos de 9 ml, coloque de novo a ponta dentada da seringa no veículo e puxe o êmbolo para trás até chegar à marca dos 9 ml. (Figura 2)

Figura 2

Passo 7. Adicionar os 9 ml de veículo ao Noxafil



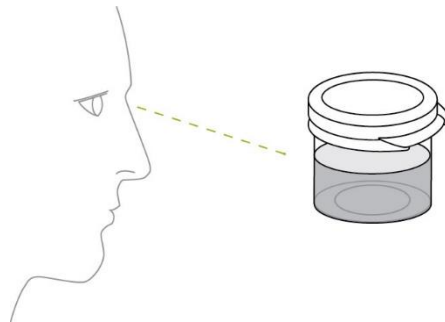
- Adicionar os 9 ml de veículo ao Noxafil pó no copo de mistura empurrando o êmbolo até ao fim.

Passo 8. Misturar Noxafil

- Aperte a tampa do copo de mistura para fechar.
- Agite vigorosamente o copo de mistura durante 45 segundos para misturar Noxafil. (Figura 1)



Figura 1



- Verifique para garantir que o pó está misturado. Se não estiver misturado agite um pouco mais o copo de mistura. Noxafil deve ter um aspeto turvo sem grumos. (Figura 2)

Figura 2

Passo 9. Verifique a sua prescrição

- Use a quantidade de dose em “ml” prescrita pelo médico.

Nota: A dose pode mudar cada vez que for ao médico, por isso certifique-se que tem a informação mais recente. Certifique-se que vai a todas as consultas médicas da sua criança de forma a que a sua criança tenha a dose correta.

Passo 10. Escolha a seringa que precisa

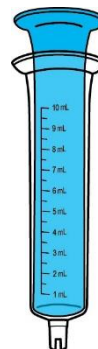
Nota: Use **apenas** as seringas fornecidas no kit.

Escolha a seringa correta para a dose da sua criança:

Para 1 ml
a 3 ml
Verde



Para 3 ml
a 10 ml
Azul



- A seguir encontre na seringa a marca ml que corresponde à dose da sua criança.

Passo 11. Medir Noxafil

- Empurre o êmbolo para dentro da seringa doseadora o máximo que conseguir. (Figura 1)
- Incline o copo com a mão ou use o suporte do copo de mistura dentro da caixa de Noxafil. (Figura 2)
- Coloque a ponta dentada da seringa doseadora na zona mais baixa do copo com Noxafil e puxe o êmbolo para trás. (Figura 3)
- Pare quando chegar à linha que indica a dose prescrita.



Figura 1

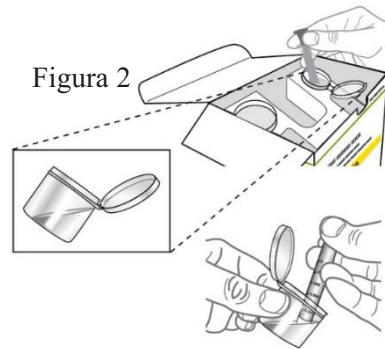


Figura 3

Nota: Não irá usar todo o Noxafil. Irá sobrar um pouco no copo de mistura.

Passo 12. Confirmar a existência de bolhas de ar

- Segure a seringa com a ponta dentada para cima. Dê pancadinhas com o dedo para mover alguma bolha de ar.
- Empurre o êmbolo devagar para que o ar saia. (Figura 1)

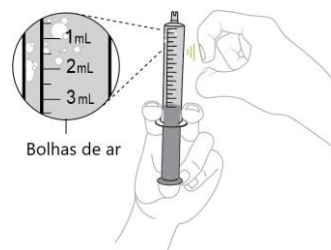


Figura 1

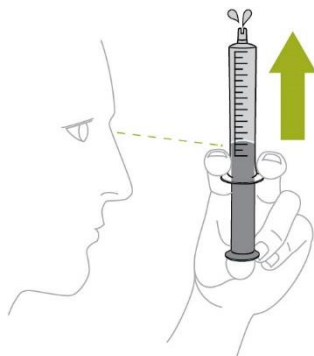


Figura 2

- Verifique de novo a medida de Noxafil na seringa. Se for menos do que a dose prescrita, coloque de novo a ponta dentada da seringa no copo de mistura com Noxafil e puxe o êmbolo para trás até chegar à marca correta da dose. (Figura 2)

Passo 13. Dar Noxafil à sua criança

- Cuidadosamente coloque a seringa dentro da boca da sua criança de forma a que a ponta dentada toque dentro da bochecha.
- Empurre suavemente o êmbolo para dar a dose de Noxafil. É importante que a sua criança tome toda a dose (não há problema que fique apenas um pouco na seringa dentada).



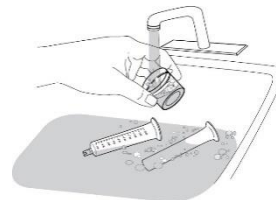
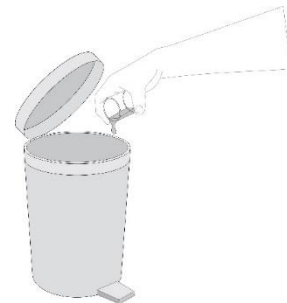
Nota:

- Se a sua criança vomitar ou cuspir toda a dose nos 15 minutos após tomar Noxafil, a dose pode ser repetida uma vez. Confirme com o seu médico ou farmacêutico se isto acontecer.
- Use apenas o veículo fornecido no kit. Não misture Noxafil com leite, sumo ou água.

Passo 14. Limpar o copo e seringas

Nota: As seringas e o copo de mistura devem ser reutilizados. Não deite fora as seringas e os copos de mistura fornecidos até ter usado todas as saquetas de Noxafil. São fornecidas seringas adicionais na embalagem 2 caso as seringas não possam ser lavadas e reutilizadas.

- Despejar o que restou de Noxafil no copo de mistura no lixo doméstico. **Não despejar na canalização.**
- Retirar o êmbolo de todas as seringas usadas.
- Lavar manualmente as seringas, êmbolos e copo de mistura com água quente e detergente para a loiça. **Não lavar na máquina de lavar a loiça.**
- Enxaguar com água e deixar secar ao ar.
- Guardar num local limpo e seco.



Passo 15. Depois de usar todas as saquetas de Noxafil

- Depois de usar a última saqueta de Noxafil da caixa, ficará com um resto de veículo no frasco. Deite fora o que sobrou de veículo e todos os componentes do kit.