

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole Accord 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 100 mg ποσαконаζόλης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό δισκίο

Δισκίο με επικάλυψη κίτρινου χρώματος, σχήματος καψακίου μήκους περίπου 17,5 mm και πλάτους 6,7 mm, χαραγμένο με «100P» στη μία πλευρά και χωρίς χαραγή στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Posaconazole Accord ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων στους ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

- Διηθητική ασπεργίλλωση

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Posaconazole Accord ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 ετών με βάρος άνω των 40 kg και στους ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

- Διηθητική ασπεργίλλωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς που είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Φουζαρίωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην αμφοτερικίνη Β,
- Χρωμοβλαστομυκητίαση και μυκήτωμα σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην ιτρακοναζόλη,
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β, την ιτρακοναζόλη ή την φλουκοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως πρόοδος της λοίμωξης ή αποτυχία βελτίωσης μετά από ένα ελάχιστο διάστημα 7 ημερών από προγενέστερες θεραπευτικές δόσεις αποτελεσματικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Το Posaconazole Accord ενδείκνυται επίσης για την προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις στους ακόλουθους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 ετών με βάρος άνω των 40 kg και σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου με σκοπό την ύφεση για οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) που αναμένεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη ουδετεροπενία και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων,
- Δέκτες μεταμόσχευσης αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT) οι οποίοι υποβάλλονται σε υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής για αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του πόσιμου εναιωρήματος Posaconazole AHCL για χρήση στην καντιντίαση του στοματοφάρυγγα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση μυκητιασικών λοιμώξεων ή στην υποστηρικτική αγωγή των ασθενών υψηλού κινδύνου για τους οποίους η ποσακοναζόλη ενδείκνυται ως προφύλαξη.

Μη εναλλαξιμότητα μεταξύ δισκίων Posaconazole Accord και πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης

Το δισκίο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικά του πόσιμου εναιωρήματος λόγω των διαφορών μεταξύ των δύο αυτών φαρμακευτικών μορφών ως προς τη συχνότητα δοσολόγησης, τη χορήγηση με τροφή και τη συγκέντρωση του φαρμάκου που επιτυγχάνεται στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθούνται οι συγκεκριμένες συστάσεις δόσης για κάθε φαρμακευτική μορφή.

Δοσολογία

Η ποσακοναζόλη είναι επίσης διαθέσιμη ως 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα και 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Τα δισκία ποσακοναζόλης γενικά παρέχουν υψηλότερες εκθέσεις στο φάρμακο στο πλάσμα από το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης υπό συνθήκες τόσο σίτισης, όσο και νηστείας. Επομένως, τα δισκία είναι η προτιμώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη βελτιστοποίηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Η συνιστώμενη δόση στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 ετών που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg και στους ενήλικες εμφανίζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 ετών που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg και στους ενήλικες σύμφωνα με την ένδειξη

Ένδειξη	Δόση και διάρκεια της θεραπείας (Βλ. παράγραφο 5.2)
Θεραπεία διηθητικής ασπεργίλλωσης (μόνο για ενήλικες)	Δόση εφόδου των 300 mg (τρία δισκία των 100 mg ή 300 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg (τρία δισκία των 100 mg ή 300 mg πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) μία φορά εφεξής. Κάθε δόση μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, στην ανάνηψη από την ανοσοκαταστολή και στην κλινική ανταπόκριση.
Ανθεκτικές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (ΔΜΛ)/ασθενείς με ΔΜΛ δυσανεκτικοί στη θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής	Δόση εφόδου των 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) μία φορά ημερησίως. Κάθε δόση μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, στην ανάνηψη από την ανοσοκαταστολή και στην κλινική ανταπόκριση.
Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις	Δόση εφόδου των 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα, μετέπειτα 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) μία φορά ημερησίως. Κάθε δόση μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην ανάνηψη από την ουδετεροπενία ή την ανοσοκαταστολή. Για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η προφύλαξη με Posaconazole Accord θα πρέπει να αρχίζει αρκετές ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες αφότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων αυξηθεί σε πάνω από 500 κύτταρα ανά mm ³ .

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν αναμένεται επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης C κατά Child-Pugh χρόνιας ηπατοπάθειας) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης, υποδεικνύουν αύξηση στην έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αλλά δεν υποδηλώνουν ότι είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται να δίνεται προσοχή λόγω του ενδεχόμενου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το Posaconazole Accord μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να θρυμματίζονται, να μασώνται ή να σπάζονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοξίδη, αλοφαντρίνη ή κινιδίνη, αφού αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοукτάσης σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και ατορβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση κατά την φάση έναρξης και τιτλοδότησης της δόσης της βενετοκλάξης σε ασθενείς με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα στην ποσακοναζόλη και σε άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ποσακοναζόλη συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

Ηπατική τοξικότητα

Ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των ALT, AST, αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και/ή κλινικής ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με

ποσακοναζόλη. Οι αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά αναστρέψιμες με διακοπή της θεραπείας και σε μερικά περιστατικά αυτές οι δοκιμασίες ομαλοποιήθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Σπάνια, έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις με θανατηφόρα αποτελέσματα.

Η ποσακοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, λόγω της περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και της πιθανότητας τα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα να είναι υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την ανάπτυξη πιο σοβαρών ηπατικών κακώσεων. Η διαχείριση του ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας (ιδιαίτερα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και της χολερυθρίνης). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της ποσακοναζόλης, εάν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι σύμφωνα με την ανάπτυξη ηπατοπάθειας.

Παράταση του QTc

Ορισμένες αζόλες έχουν συσχετιστεί με την παράταση του διαστήματος QTc. Η ποσακοναζόλη δεν πρέπει να χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Η ποσακοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενής ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QTc
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα υπό την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3).

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν στα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται όπως απαιτείται, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η ποσακοναζόλη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό συγκεκριμένες περιστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής και πιθανής αναπνευστικής καταστολής, η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με οποιεσδήποτε βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαία. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Τοξικότητα βινκριστίνης

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, με τη βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανόμενων των επιληπτικών κρίσεων, της περιφερικής νευροπάθειας, του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και του παραλυτικού ειλεού. Τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν

έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Τοξικότητα βενετοκλάξης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών CYP3A αναστολέων, συμπεριλαμβανομένης και της ποσακοναζόλης, με το CYP3A4 υπόστρωμα βενετοκλάξη, μπορεί να αυξήσει τις τοξικότητες της βενετοκλάξης, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS) και της ουδετεροπενίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βενετοκλάξης για λεπτομερή καθοδήγηση.

Αντιβακτηριακά ριφαμυκίνης (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη), φλουκλοξακιλλίνη, συγκεκριμένα αντισπασμωδικά (φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) και εφαιβιρένζη

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά σε συνδυασμό με τα παραπάνω, συνεπώς ταυτόχρονη χρήση με ποσακοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντίδραση φωτοευαισθησίας

Η ποσακοναζόλη μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο αντίδρασης φωτοευαισθησίας. Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας χωρίς επαρκή προστασία όπως προστατευτική ενδυμασία και αντηλιακό με υψηλό δείκτη αντηλιακής προστασίας (SPF).

Έκθεση στο πλάσμα

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης, είναι γενικά υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται με το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης. Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης, μπορεί να αυξηθούν με την πάροδο του χρόνου σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Γαστρεντερική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή γαστρεντερική δυσλειτουργία (όπως σοβαρή διάρροια). Οι ασθενείς που έχουν σοβαρή διάρροια ή έμετο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ποσακοναζόλη

Η ποσακοναζόλη μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδίωσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UDP) (ένζυμα φάσης 2) και είναι ένα *in vitro* υπόστρωμα για την εκροή με p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp). Συνεπώς, αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη κτλ.) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, συγκεκριμένα αντισπασμωδικά, κτλ.) αυτών των οδών κάθαρσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, αντίστοιχα.

Φλουκλοξακιλλίνη

Η φλουκλοξακιλλίνη (ένας επαγωγέας του CYP450) μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και φλουκλοξακιλλίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμπουτίνη

Η ριφαμπουτίνη (300 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα) και την AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου) της ποσακοναζόλης στο 57% και 51%, αντίστοιχα. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου. Βλ. επίσης παρακάτω αναφορικά με την επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της ριφαμπουτίνης στο πλάσμα.

Εφαβιρένζη

Η εφαβιρένζη (400 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη C_{max} και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 45% και 50%, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και εφαβιρένζης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

Φοσαμπρεναβίρη

Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης με ποσακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται στενή παρακολούθηση για νέες μυκητιασικές λοιμώξεις. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων φοσαμπρεναβίρης (700 mg δύο φορές ημερησίως x 10 ημέρες) προκάλεσε μείωση των C_{max} και AUC του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg εφάπαξ ημερησίως την 1^η ημέρα, 200 mg δύο φορές ημερησίως τη 2^η ημέρα, έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως x 8 Ημέρες) κατά 21% και 23%, αντίστοιχα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της φοσαμπρεναβίρης, όταν η φοσαμπρεναβίρη χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη, είναι άγνωστη.

Φαινυτοΐνη

Η φαινυτοΐνη (200 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη C_{max} και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 41% και 50%, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και φαινυτοΐνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις όταν τα δισκία ποσακοναζόλης χρησιμοποιήθηκαν ταυτόχρονα με αντιόξινα, ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των δισκίων ποσακοναζόλης, όταν τα δισκία ποσακοναζόλης χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με αντιόξινα, ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Επιδράσεις της ποσακοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ποσακοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με υποστρώματα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στα υποστρώματα του CYP3A4, όπως φαίνεται από τα παρακάτω παραδείγματα των επιδράσεων στο τακρόλιμους, το σιρόλιμους, την αταζαναβίρη και τη μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με τα υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται ενδοφλέβια και η δόση του υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί. Εάν η ποσακοναζόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται από στόματος και για τα οποία μια αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να συσχετίζεται με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συγκεντρώσεις του υποστρώματος του CYP3A4 στο πλάσμα και/ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπίδρασης διεξάχθηκαν σε υγιείς εθελοντές, στους οποίους εμφανίζεται υψηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ίδια δόση. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα υποστρώματα του CYP3A4 σε ασθενείς μπορεί να είναι κάπως μικρότερη από εκείνη που παρατηρείται σε υγιείς εθελοντές και αναμένεται να είναι μεταβλητή μεταξύ των ασθενών, λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη στα επίπεδα των υποστρωμάτων του CYP3A4 στο πλάσμα μπορεί

επίσης να είναι μεταβλητή σε έναν ασθενή.

Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη και κινιδίνη (υποστρώματα του CYP3A4)

Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και τερφεναδίνης, αστεμιζόλης, σισαπρίδης, πιμοζίδης, αλοφαντρίνης ή κινιδίνης αντενδείκνυται. Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα, που οδηγεί σε παράταση του διαστήματος QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλκαλοειδή της ερυσιβόδους όλυρας

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας στο πλάσμα (εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη), που μπορεί να οδηγήσει σε εργοτισμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, και ατορβαστατίνη)

Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη, καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν συσχετιστεί με τη ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλκαλοειδή της βίνκας

Τα περισσότερα από τα αλκαλοειδή της βίνκας (π.χ., βινκριστίνη και βινβλαστίνη) είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιμυκητιασικών αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης της ποσακοναζόλης, με βινκριστίνη έχει συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4). Η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της βίνκας στο πλάσμα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, τα αντιμυκητιασικά αζόλης, συμπεριλαμβανόμενης και της ποσακοναζόλης, να διαφυλάσσονται για ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο αλκαλοειδές της βίνκας, συμπεριλαμβανόμενης της βινκριστίνης, οι οποίοι δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Ριφαμπουτίνη

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη C_{max} και την AUC της ριφαμπουτίνης κατά 31% και 72%, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου (βλ. επίσης παραπάνω αναφορικά με την επίδραση της ριφαμπουτίνης στα επίπεδα της ποσακοναζόλης στο πλάσμα). Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα).

Σιρόλιμους

Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως για 16 ημέρες) αύξησε τη C_{max} και την AUC του σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση) κατά έναν μέσο όρο 6,7 φορές και 8,9 φορές (εύρος 3,1 έως 17,5 φορές) αντίστοιχα, σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στο σιρόλιμους στους ασθενείς είναι άγνωστη, αλλά αναμένεται να είναι μεταβλητή λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποσακοναζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με σιρόλιμους δεν συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό. Εάν θεωρηθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση είναι αναπόφευκτη, τότε συνιστάται η δόση του σιρόλιμους να μειωθεί σημαντικά κατά την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη και να υπάρχει πολύ συχνή παρακολούθηση των ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο αίμα. Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους θα πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, με τις δόσεις σιρόλιμους να προσαρμόζονται ανάλογα. Θα πρέπει να

σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ της ελάχιστης τιμής της συγκέντρωσης του σιρόλιμους και της AUC μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Ως αποτέλεσμα, οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους που εμπίπτουν μέσα στο σύνηθες θεραπευτικό εύρος μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά επίπεδα. Συνεπώς, θα πρέπει να στοχεύονται οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων που εμπίπτουν στο ανώτερο τμήμα του συνηθούς θεραπευτικού εύρους και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στα κλινικά σημεία και συμπτώματα, στις εργαστηριακές παραμέτρους και στις βιοψίες του ιστού.

Κυκλοσπορίνη

Σε ασθενείς με καρδιακό μόσχευμα σε σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 200 mg μία φορά ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, απαιτώντας μειώσεις της δόσης. Περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κυκλοσπορίνης, που είχαν ως αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας και μίας θανατηφόρας περίπτωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, αναφέρθηκαν σε μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στα τρία τέταρτα περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

Τακρόλιμους

Η ποσακοναζόλη αύξησε τη C_{max} και την AUC του τακρόλιμους (0,05 mg/kg σωματικού βάρους εφάπαξ δόση) κατά 121% και 358%, αντίστοιχα. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, που είχαν ως αποτέλεσμα εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή διακοπή της ποσακοναζόλης, αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποσακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν τακρόλιμους, η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στο ένα τρίτο περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια, τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης και κατά τη διακοπή της ποσακοναζόλης, και η δόση του τακρόλιμους θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

Αναστολείς της HIV πρωτεάσης

Καθώς οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης είναι υποστρώματα του CYP3A4, αναμένεται ότι η ποσακοναζόλη θα αυξήσει τα επίπεδα αυτών των αντιρετροϊκών παραγόντων στο πλάσμα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη (300 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, η C_{max} και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά έναν μέσο όρο 2,6 φορές και 3,7 φορές (εύρος 1,2 έως 26 φορές), αντίστοιχα. Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη (300/100 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, η C_{max} και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά έναν μέσο όρο 1,5 φορές και 2,5 φορές (εύρος 0,9 έως 4,1 φορές), αντίστοιχα. Η προσθήκη ποσακοναζόλης στη θεραπεία με αταζαναβίρη ή με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη σχετίστηκε με αυξήσεις στα επίπεδα της χολερυθρίνης στο πλάσμα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα σχετιζόμενη με αντιρετροϊκούς παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4, κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη.

Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την έκθεση (AUC) της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,05 mg/kg) κατά 83%. Σε μια άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) αύξησε τη C_{max} και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης (0,4 mg εφάπαξ δόση) κατά έναν μέσο όρο 1,3 και 4,6 φορές (εύρος 1,7 έως 6,4 φορές), αντίστοιχα. Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 400 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τη C_{max} και την AUC της ενδοφλέβιας μιδαζολάμης κατά 1,6 και 6,2 φορές (εύρος 1,6 έως 7,6 φορές), αντίστοιχα. Και οι δύο δόσεις της ποσακοναζόλης αύξησαν τη C_{max} και την AUC της πόσιμης μιδαζολάμης (2 mg εφάπαξ από

στόματος δόση) κατά 2,2 και 4,5 φορές, αντίστοιχα. Επιπλέον, το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης (200 mg ή 400 mg) παρέτεινε τον μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης από περίπου 3-4 ώρες σε 8-10 ώρες κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης. Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής, συνιστάται να εξετάζονται προσαρμογές της δόσης όταν η ποσακοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε βενζοδιαζεπίνη που μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη)

Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα που σχετίζεται με τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης με ποσακοναζόλη. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

Διγοξίνη

Η χορήγηση άλλων αζολών έχει συσχετιστεί με αυξήσεις στα επίπεδα διγοξίνης. Συνεπώς, η ποσακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα διγοξίνης χρειάζεται να παρακολουθούνται όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με ποσακοναζόλη.

Σουλφονυλουρίες

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μειώθηκαν σε ορισμένους υγιείς εθελοντές όταν γλιπιζίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ποσακοναζόλη. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.

All-trans ρετινοϊκό οξύ (ATRA) ή τρετινοΐνη

Καθώς το ATRA μεταβολίζεται από τα ηπατικά CYP450 ένζυμα, κυρίως από το CYP3A4, η ταυτόχρονη χορήγηση του με ποσακοναζόλη, η οποία είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση σε τρετινοΐνη με αποτέλεσμα μια αυξημένη τοξικότητα (ειδικά υπερασβεστιαμία). Τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και αν απαιτείται, οι κατάλληλες προσαρμογές δόσης τρετινοΐνης θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη και κατά τις επόμενες μέρες μετά τη θεραπεία.

Βενετοκλάξη

Σε σύγκριση με την χορήγηση 400 mg βενετοκλάξης μόνης της, η ταυτόχρονη χορήγηση 300 mg ποσακοναζόλης, ενός ισχυρού CYP3A αναστολέα, με βενετοκλάξη 50 mg και 100 mg για 7 ημέρες σε 12 ασθενείς, αύξησε την C_{max} της βενετοκλάξης από 1,6 φορές έως 1,9 φορές, και την AUC από 1,9 φορές σε 2,4 φορές, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της βενετοκλάξης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ποσακοναζόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποσακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί σαφώς του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η ποσακοναζόλη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Η απέκκριση της ποσακοναζόλης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα δεν έχει διερευνηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να τερματίζεται με την έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

Γονιμότητα

Η ποσακοναζόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών επίμυων σε δόσεις μέχρι 180 mg/kg (3,4 φορές το δισκίο των 300 mg με βάση τις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ασθενών) ή των θηλυκών επίμυων σε μία δόση μέχρι 45 mg/kg (2,6 φορές το δισκίο των 300 mg με βάση τις συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ασθενών). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία που να αξιολογεί την επίδραση της ποσακοναζόλης στη γονιμότητα σε ανθρώπους.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καθώς έχουν αναφερθεί συγκεκριμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζάλη, υπνηλία κλπ.) με τη χρήση ποσακοναζόλης, οι οποίες μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν την οδήγηση/τον χειρισμό μηχανημάτων, είναι απαραίτητο να δίνεται προσοχή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα ασφάλειας προέρχονται κυρίως από μελέτες με το πόσιμο εναιώρημα.

Η ασφάλεια του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε > 2.400 ασθενείς και υγιείς εθελοντές που εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν ναυτία, έμετο, διάρροια, πυρεξία και αυξημένη χολερυθρίνη.

Δισκία ποσακοναζόλης

Η ασφάλεια του δισκίου ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 104 υγιείς εθελοντές και 230 ασθενείς που εντάχθηκαν σε μια κλινική μελέτη αντιμυκητιασικής προφύλαξης.

Η ασφάλεια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 288 ασθενείς που εντάχθηκαν σε μια κλινική μελέτη ασπεργίλλωσης από τους οποίους 161 ασθενείς έλαβαν το πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και 127 ασθενείς έλαβαν την φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου.

Η φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου διερευνήθηκε σε ασθενείς με ΟΜΛ και ΜΔΣ και σε εκείνους μετά από HSCT με ή σε κίνδυνο για Αντίδραση Μοσχεύματος έναντι Ξενιστή (ΑΜΕΞ) μόνο. Η μέγιστη διάρκεια της έκθεσης στη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν μικρότερη από ότι με το πόσιμο εναιώρημα. Η έκθεση στο πλάσμα που προέκυψε από τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου ήταν υψηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε με το πόσιμο εναιώρημα.

Η ασφάλεια των δισκίων ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε 230 ασθενείς ενταγμένους στην πιλοτική κλινική μελέτη. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μη συγκριτική μελέτη φαρμακοκινητικής και ασφάλειας δισκίων ποσακοναζόλης, όταν αυτή χορηγείται ως αντιμυκητιασική προφύλαξη. Οι ασθενείς ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, με υποκείμενες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης αιματολογικής κακοήθειας, ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία, ΑΜΕΞ και μετά από HSCT. Χορηγήθηκε θεραπεία με ποσακοναζόλη για διάμεση διάρκεια 28 ημερών. Είκοσι ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση 200 mg και 210 ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση 300 mg (έπειτα από δοσολογία δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1 σε κάθε κοόρτη).

Η ασφάλεια των δισκίων και του πυκνού διαλύματος προς παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ποσακοναζόλης επίσης αξιολογήθηκε σε μια ελεγχόμενη μελέτη θεραπείας της διηθητικής ασπεργίλλωσης. Η μέγιστη διάρκεια θεραπείας της διηθητικής ασπεργίλλωσης ήταν παρόμοια με εκείνη που μελετήθηκε με το πόσιμο εναιώρημα για την θεραπεία διάσωσης και ήταν μακρύτερη από εκείνη με τα δισκία ή το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση στην προφύλαξη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Εντός των κατηγοριών/οργανικών συστημάτων, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία*

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	συδετροπενία
Όχι συχνές:	θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια, έμφρακτο του σπληνός
Σπάνιες:	συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, θρομβοπάθεια, αιμορραγία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	αλλεργική αντίδραση
Σπάνιες:	αντίδραση υπερευαισθησίας
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Σπάνιες:	επινεφριδιακή ανεπάρκεια, γοναδοτροπίνη αίματος μειωμένη, ψευδοαλδοστερονισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία
Όχι συχνές:	υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	ανώμαλα όνειρα, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή ύπνου
Σπάνιες:	ψυχωσική διαταραχή, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	παραίσθηση, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, δυσγευσία
Όχι συχνές:	σπασμοί, νευροπάθεια, υπαίσθηση, τρόμος, αφασία, αϋπνία
Σπάνιες:	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	θαμπή όραση, φωτοφοβία, οπτική οξύτητα μειωμένη
Σπάνιες:	διπλωπία, σκότωμα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Σπάνιες:	έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QT ^s , ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό ^s , αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, ταχυκαρδία
Σπάνιες:	κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), αιφνίδιος θάνατος, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	υπέρταση
Όχι συχνές:	υπόταση, αγγειίτιδα
Σπάνιες:	πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές:	βήχας, επίσταξη, λόξυγκας, ρινική συμφόρηση, πλευριτικός πόνος, ταχύπνοια
Σπάνιες:	πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονία, πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	

Πολύ συχνή:	ναυτία
Συχνές:	έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, ορθοπρωκτική δυσφορία
Όχι συχνές:	παγκρεατίτιδα, διάταση της κοιλίας, εντερίτιδα, επιγαστρική δυσφορία, ερυγή, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οίδημα στόματος
Σπάνιες:	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, ειλεός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αυξημένες (ALT αυξημένη, AST αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, GGT αυξημένη)
Όχι συχνές:	ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατομεγαλία, χολόσταση, ηπατική τοξικότητα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Σπάνιες:	ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ηπατίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία, ηπατική ευαισθησία, αστηριξία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	εξάνθημα, κνησμός
Όχι συχνές:	εξέλκωση του στόματος, αλωπεκία, δερματίτιδα, ερύθημα, πετέχειες
Σπάνιες:	σύνδρομο Stevens Johnson, φλυκταίνωδες εξάνθημα
Μη γνωστές:	αντίδραση φωτοευαισθησίας [§]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές:	οσφυαλγία, αυχεναλγία, μυοσκελετικός πόνος, άλγος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Όχι συχνές:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Σπάνιες:	νεφρική σωληναριακή οξέωση, διάμεση νεφρίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	διαταραχές εμμήνου ρύσης
Σπάνιες:	μαστοδυνία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	πυρεξία (πυρετός), εξασθένιση, κόπωση
Όχι συχνές:	οίδημα, άλγος, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, θωρακική δυσφορία, δυσανεξία φαρμάκου, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή βλεννογόνου
Σπάνιες:	οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου
Παρακλινικές εξετάσεις	
Όχι συχνές:	μεταβληθέντα επίπεδα φαρμάκου, φωσφόρος αίματος μειωμένος, ακτινογραφία θώρακα μη φυσιολογική

* Με βάση ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούμενες με το πόσιμο εναιώρημα, τα γαστροανθεκτικά δισκία και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

[§] Βλ. παράγραφο 4.4.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης, αναφέρθηκε σοβαρή ηπατική κάκωση με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή

παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία από την υπερδοσολογία δισκίων ποσακοναζόλης.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έως 1.600 mg/ημέρα δεν παρουσίασαν διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις.

Τυχαία υπερδοσολογία παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή που έλαβε 1.200 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης δύο φορές ημερησίως επί 3 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τον ερευνητή.

Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλωση. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ποσακοναζόλη. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο υποστηρικτικής φροντίδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, Τριαζόλη και παράγωγα τετραζόλης, κωδικός ATC: J02AC04

Μηχανισμός δράσης

Η ποσακοναζόλη αναστέλλει το ένζυμο λανοστερόλη 14α-απομεθυλάση (CYP51), το οποίο καταλύει ένα σημαντικό βήμα στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης.

Μικροβιολογία

Έχειδειχθεί *in vitro* ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των ακόλουθων μικροοργανισμών: είδη *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), είδη *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* και είδη *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* και *Rhizopus*. Τα μικροβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των *Rhizomucor*, *Mucor*, και *Rhizopus*, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα είναι επί του παρόντος πολύ περιορισμένα ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης έναντι αυτών των αιτιολογικών παραγόντων.

Τα ακόλουθα *in vitro* δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά η κλινική τους σημασία δεν είναι γνωστή. Σε μία μελέτη παρατήρησης των > 3.000 κλινικά απομονωθέντων μυκήτων το 2010-2018, το 90 % των μη-*Aspergillus* μυκήτων παρουσίασαν την ακόλουθη *in vitro* ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC): *Mucorales* spp (n=81) των 2 mg/L; *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65) των 2 mg/L; *Exophiala dermatitidis* (n=15) του 0,5 mg/L, και *Purpureocillium lilacinum* (n=21) του 1 mg/L.

Αντοχή

Έχουν ταυτοποιηθεί κλινικά απομονωθέντα στελέχη με μειωμένη ευπάθεια στην ποσακοναζόλη. Ο κύριος μηχανισμός ανθεκτικότητας είναι η απόκτηση υποκατάστατων στην πρωτεΐνη-στόχο, CYP51.

Επιδημιολογικές Τιμές Αποκοπής (τιμές ECOFF) για τα είδη *Aspergillus*

Οι τιμές ECOFF για την ποσακοναζόλη, με βάση τις οποίες διακρίνεται ο πληθυσμός άγριου τύπου από απομονωθέντα στελέχη με επίκτητη αντοχή, έχουν καθοριστεί με τη μεθοδολογία EUCAST.

Τιμές ECOFF κατά 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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για τα είδη *Aspergillus*. Οι τιμές ECOFF δεν είναι ισοδύναμες με τα κλινικά όρια ευαισθησίας.

Όρια ευαισθησίας

Όρια δοκιμής της ευαισθησίας

Τα ερμηνευτικά κριτήρια για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της δοκιμής ευαισθησίας έχουν θεσπιστεί από την ευρωπαϊκή επιτροπή ελέγχου ευαισθησίας των μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά (EUCAST) για την ποζακοναζόλη και παρατίθενται εδώ: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>.

Συνδυασμός με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες

Η χρήση συνδυασμού αντιμυκητιασικών θεραπειών δεν θα πρέπει να μειώνει την αποτελεσματικότητα ούτε της ποσακοναζόλης ούτε των άλλων θεραπειών, ωστόσο δεν υπάρχει προς το παρόν καμία κλινική απόδειξη ότι η θεραπεία συνδυασμού θα εξασφαλίσει πρόσθετο όφελος.

Κλινική εμπειρία

Περίληψη της μελέτης διηθητικής ασπεργίλλωσης του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και του δισκίου

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης για την θεραπεία ασθενών με διηθητική ασπεργίλλωση αξιολογήθηκε σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη (μελέτη-69) σε 575 ασθενείς με αποδεδειγμένες, ενδεχόμενες ή πιθανές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις κατά τα EORTC/MSG κριτήρια.

Οι ασθενείς έλαβαν (n=288) πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή δισκίο ποσακοναζόλης σε μια δόση των 300 mg μία φορά ημερησίως (δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1). Οι ασθενείς σύγκρισης έλαβαν βορικοναζόλη (n=287) ενδοφλέβια σε μια δόση των 6 mg/kg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1 και ακολούθως 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, ή από στόματος σε μία δόση των 300 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1 και ακολούθως από 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάρκεια θεραπείας ήταν 67 ημέρες (ποσακοναζόλη) και 64 ημέρες (βορικοναζόλη).

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) (όλα τα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου της μελέτης) 288 ασθενείς έλαβαν ποσακοναζόλη και 287 ασθενείς έλαβαν βορικοναζόλη. Η πλήρης ανάλυση πληθυσμιακού συνόλου (FAS) είναι το υποσύνολο όλων των ατόμων εντός του πληθυσμού ITT που ταξινομήθηκαν μέσω ανεξάρτητης κρίσης ως έχοντες αποδεδειγμένη ή πιθανή διηθητική ασπεργίλλωση. 163 άτομα για την ποσακοναζόλη και 171 άτομα για την βορικοναζόλη. Η θνητότητα κάθε αιτίου και η παγκόσμια κλινική απόκριση σε αυτούς τους δύο πληθυσμούς παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και 4, αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Μελέτη 1 ποσακοναζόλης στη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης: θνητότητα κάθε

αιτίου την Ημέρα 42 και την Ημέρα 84 στους ITT και FAS πληθυσμούς

	Ποσακοναζόλη		Βορικοναζόλη		
Πληθυσμός	N	n (%)	N	n (%)	Διαφορά* (95 % CI)
Θνητότητα στον ITT την Ημέρα 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Θνητότητα στον ITT την Ημέρα 84	288	81(28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Θνητότητα στον FAS την Ημέρα 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Θνητότητα στον FAS την Ημέρα 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)
* Προσαρμοσμένη διαφορά θεραπειάς βασισμένη στην μέθοδο Miettinen and Nurminen στρωματοποιημένη με παράγοντα τυχαιοποίησης (κίνδυνος για θνητότητα/κακή έκβαση), χρησιμοποιώντας το σχήμα στάθμισης Cochran-Mantel-Haenszel.					

Πίνακας 4. Μελέτη 1 ποσακοναζόλης στη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης: παγκόσμια κλινική απόκριση την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 στον FAS πληθυσμό

	Ποσακοναζόλη		Βορικοναζόλη		
Πληθυσμός	N	Επιτυχία (%)	N	Επιτυχία (%)	Διαφορά* (95 % CI)
Παγκόσμια κλινική απόκριση στον FAS στις 6 εβδομάδες	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Παγκόσμια κλινική απόκριση στον FAS στις 12 εβδομάδες	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)
* Η Επιτυχής Παγκόσμια Κλινική Απόκριση ορίστηκε ως η επιβίωση με μία μερική ή ολική απόκριση Προσαρμοσμένη διαφορά θεραπειάς βασισμένη στην μέθοδο Miettinen and Nurminen στρωματοποιημένη με παράγοντα τυχαιοποίησης (κίνδυνος για θνητότητα/κακή έκβαση), χρησιμοποιώντας το σχήμα στάθμισης Cochran-Mantel-Haenszel.					

Περίληψη της συμπληρωματικής μελέτης δισκίου ποσακοναζόλης

Η Μελέτη 5615 ήταν μια μη συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθούν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του δισκίου ποσακοναζόλης. Η Μελέτη 5615 διεξάχθηκε σε έναν παρόμοιο πληθυσμό ασθενών με εκείνον που είχε προηγουμένως μελετηθεί στα πλαίσια του πιλοτικού κλινικού προγράμματος του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής και ασφάλειας από τη Μελέτη 5615 συμπλήρωσαν τα υπάρχοντα δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων δεδομένων αποτελεσματικότητας) από το πόσιμο εναιώρημα.

Ο πληθυσμός των ατόμων περιλάμβανε: 1) ασθενείς με ΟΜΛ ή ΜΔΣ που είχαν πρόσφατα λάβει χημειοθεραπεία και είχαν αναπτύξει ή αναμένονταν να αναπτύξουν σημαντική ουδετεροπενία ή 2) ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HSCT και λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής για την πρόληψη ή τη θεραπεία της ΑΜΕΞ. Αξιολογήθηκαν δύο διαφορετικές δοσολογικές ομάδες: 200 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 200 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα (Τμήμα 1Α) και 300 mg δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1, ακολουθούμενα από 300 mg εφάπαξ ημερησίως μετέπειτα (Τμήμα 1Β και Τμήμα 2).

Συλλέχθηκαν διαδοχικά φαρμακοκινητικά (ΦΚ) δείγματα την Ημέρα 1 και στη σταθεροποιημένη κατάσταση την Ημέρα 8 για όλα τα άτομα του Τμήματος 1 και για ένα υποσύνολο των ατόμων του Τμήματος 2. Επιπλέον, συλλέχθηκαν σποραδικά ΦΚ δείγματα σε αρκετές ημέρες κατά τη διάρκεια της σταθεροποιημένης κατάστασης πριν την επόμενη δόση (C_{min}) για έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων. Με βάση τις μέσες συγκεντρώσεις C_{min} , ήταν δυνατό να υπολογιστεί μια προβλεπόμενη μέση συγκέντρωση (C_{av}) για 186 άτομα που έλαβαν δόση 300 mg. Η ΦΚ ανάλυση της C_{av} σε ασθενείς έδειξε ότι 81% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με τη δόση των 300 mg εφάπαξ ημερησίως πέτυχαν μια μέση προβλεπόμενη C_{av} στη σταθεροποιημένη κατάσταση μεταξύ 500-2.500 ng/mL. Ένα άτομο (<1%) είχε προβλεπόμενη C_{av} κάτω των 500 ng/mL και 19% των ατόμων είχαν προβλεπόμενη C_{av} άνω των 2.500 ng/mL. Τα άτομα πέτυχαν μια μέση προβλεπόμενη C_{av} στη σταθεροποιημένη κατάσταση ίση προς 1.970 ng/mL.

Στον Πίνακα 5 παρατίθεται σύγκριση της έκθεσης (C_{av}) μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης και πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς, απεικονιζόμενη ως ανάλυση ανά τεταρτημόριο. Οι εκθέσεις μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης είναι γενικά υψηλότερες από, αλλά επικαλυπτόμενες με τις εκθέσεις μετά από τη χορήγηση πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης.

Πίνακας 5. Ανάλυση C_{av} ανά τεταρτημόριο των πιλοτικών μελετών σε ασθενείς με δισκία και πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης

	Δισκίο ποσακοναζόλης	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης		
	Προφύλαξη από ΟΜΑ και HSCT Μελέτη 5615	Προφύλαξη από ΑΜεΞ Μελέτη 316	Προφύλαξη από Ουδετεροπενία Μελέτη 1899	Θεραπεία - Διηθητική Ασπεργίλλωση Μελέτη 0041
	300 mg εφάπαξ ημερησίως (Ημέρα 1 300 mg δύο φορές ημερησίως)*	200 mg τρεις φορές ημερησίως	200 mg τρεις φορές ημερησίως	200 mg τέσσερις φορές ημερησίως (νοσηλεύόμενοι) έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως
Τεταρτημόριο	Εύρος pCav (ng/mL)	Εύρος Cav (ng/mL)	Εύρος Cav (ng/mL)	Εύρος Cav (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
pCav: προβλεπόμενη Cav Cav = η μέση συγκέντρωση όταν μετράται στη σταθεροποιημένη κατάσταση *20 ασθενείς έλαβαν 200 mg εφάπαξ ημερησίως (Ημέρα 1 200 mg δύο φορές ημερησίως)				

Περίληψη των μελετών πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης:

Διηθητική ασπεργίλλωση

Το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις αξιολογήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β (συμπεριλαμβανομένων των λιποσωμιακών φαρμακοτεχνικών μορφών) ή στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς που ήταν δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε μια μη συγκριτική μελέτη θεραπείας διάσωσης (Μελέτη 0041). Οι κλινικές εκβάσεις συγκρίθηκαν με εκείνα από μια εξωτερική ομάδα ελέγχου που προήλθαν από μια αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων. Η εξωτερική ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 86 ασθενείς που έλαβαν διαθέσιμη θεραπεία (όπως παραπάνω) κυρίως κατά το ίδιο χρονικό διάστημα και στα ίδια κέντρα όπως οι ασθενείς που έλαβαν ποσακοναζόλη. Τα περισσότερα από τα περιστατικά ασπεργίλλωσης θεωρήθηκαν ότι είναι ανθεκτικά σε προγενέστερη θεραπεία, τόσο στην ομάδα ποσακοναζόλης (88%) όσο και στην εξωτερική ομάδα ελέγχου (79%). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, παρατηρήθηκε επιτυχημένη ανταπόκριση (πλήρης ή μερική υποχώρηση) στο τέλος της θεραπείας στο 42% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ποσακοναζόλη σε σύγκριση με το 26% της εξωτερικής ομάδας. Ωστόσο, αυτή δεν ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη και έτσι όλες οι συγκρίσεις με την εξωτερική ομάδα ελέγχου θα πρέπει να εξετάζονται με προσοχή.

Πίνακας 6. Συνολική αποτελεσματικότητα του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στο τέλος της θεραπείας για διηθητική ασπεργίλλωση σε σύγκριση με μια εξωτερική ομάδα ελέγχου

	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Εξωτερική ομάδα ελέγχου
Συνολική Ανταπόκριση	45/107 (42%)	22/86 (26%)

Επιτυχία ανά Είδος Όλα τα μυκητολογικά επιβεβαιωμένα είδη <i>Aspergillus</i> 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%)

² Περιλαμβάνει άλλα λιγότερο κοινά είδη ή άγνωστα είδη

Είδη Fusarium

11 από τους 24 ασθενείς που είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή φουζαρίωση έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 124 ημερών και έως 212 ημέρες. Μεταξύ δεκαοκτώ ασθενών που ήταν δυσανεκτικοί ή είχαν λοιμώξεις ανθεκτικές στην αμφοτερικίνη Β ή στην ιτρακοναζόλη, επτά ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες.

Χρωμοβλαστομυκητίαση/Μυκήτωμα

9 από τους 11 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 268 ημερών και έως 377 ημέρες. Πέντε από αυτούς τους ασθενείς είχαν χρωμοβλαστομυκητίαση οφειλόμενη σε *Fonsecaea pedrosoi* και 4 είχαν μυκήτωμα, οφειλόμενο κυρίως σε είδη *Madurella*.

Κοκκιδιοειδομυκητίαση

11 από τους 16 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία (στο τέλος της θεραπείας πλήρης ή μερική υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων που ήταν παρόντα πριν την έναρξη) με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 296 ημερών και έως 460 ημέρες.

Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις (ΔΜΛ) (Μελέτες 316 και 1899)

Διεξάχθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες προφύλαξης μεταξύ ασθενών σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Η Μελέτη 316 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές ημερησίως) έναντι καψακίων φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) σε δέκτες αλλογενών μοσχευμάτων αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων με αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (ΑΜεΞ). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 16 εβδομάδες μετά από την τυχαιοποίηση, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (πρώτη δόση έως τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης + 7 ημέρες). Η πλειονότητα (377/600, [63%]) των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν είχαν Οξεία Βαθμού 2 ή 3 ή χρόνια εκτεταμένη (195/600, [32,5%]) ΑΜεΞ στην έναρξη της μελέτης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 77 ημέρες για τη φλουκοναζόλη.

Η Μελέτη 1899 ήταν μια τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές ημερησίως) έναντι εναιωρήματος φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) ή πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως) σε ουδετεροπενικούς ασθενείς που λάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Η πιο συχνή υποκείμενη κατάσταση (435/602, [72%]) ήταν η νεοδιαγνωσμένη οξεία μυελογενής λευχαιμία. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 29 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 25 ημέρες για τη φλουκοναζόλη/ιτρακοναζόλη.

Και στις δύο μελέτες προφύλαξης, η ασπεργίλλωση ήταν η πιο συχνή νεοεμφανιζόμενη λοίμωξη. Βλ. Πίνακα 7 και 8 για τα αποτελέσματα και από τις δύο μελέτες. Υπήρχαν λιγότερες νεοεμφανιζόμενες λοιμώξεις από *Aspergillus* σε ασθενείς που λάμβαναν προφύλαξη με ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες στην προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος ^α	Τιμή-P
Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές ΔΜΛ			
Περίοδος θεραπείας^β			
1899 ^δ	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^ε	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Περίοδος σταθερού χρόνου^γ			
1899 ^δ	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^ε	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες. Στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως τις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα έναρξης έως τις 111 ημέρες μετά από την έναρξη.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Πίνακας 8. Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες στην Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

Μελέτη	Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης	Έλεγχος ^α
Αναλογία (%) ασθενών με αποδεδειγμένη/πιθανή Ασπεργίλλωση		
Περίοδος θεραπείας^β		
1899 ^δ	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^ε	3/291 (1)	17/288 (6)
Περίοδος σταθερού χρόνου^γ		
1899 ^δ	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^ε	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποσακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες. Στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση έως την τελευταία δόση του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση έως τις 100 ημέρες μετά από την τυχαιοποίηση. Στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα έναρξης έως τις 111 ημέρες μετά από την έναρξη.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Στη Μελέτη 1899, παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στη θνησιμότητα κάθε αιτίου, υπέρ της ποσακοναζόλης [POS 49/304 (16%) έναντι FLU/ITZ 67/298 (22%) p= 0,048]. Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, η πιθανότητα επιβίωσης έως την ημέρα 100 μετά από την τυχαιοποίηση ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους δέκτες ποσακοναζόλης. Αυτό το όφελος επιβίωσης φάνηκε όταν η ανάλυση έλαβε υπόψη όλα τα αίτια θανάτου (P= 0,0354), καθώς και τους σχετιζόμενους με ΔΜΛ θανάτους (P = 0,0209).

Στη Μελέτη 316, η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια (POS 25%, FLU 28%), ωστόσο η αναλογία των σχετιζόμενων με ΔΜΛ θανάτων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα POS (4/301) σε σύγκριση με την ομάδα FLU (12/299, P= 0,0413).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε παιδιατρικό πληθυσμό για τα δισκία ποσακοναζόλης.

Τρεις ασθενείς ηλικίας 14-17 ετών έλαβαν αγωγή με πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και δισκίο ποσακοναζόλης 300 mg/ημέρα (δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1 και ακολούθως μία φορά ημερησίως εφεξής) στην μελέτη θεραπείας διηθητικής ασπεργίλλωσης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης (γαστροανθεκτική κόνις ποσακοναζόλης και διαλύτης για πόσιμο εναιώρημα, πυκνό διάλυμα ποσακοναζόλης για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) έχουν αξιολογηθεί στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως μικρότερους των 18 ετών. Η χρήση της ποσακοναζόλης σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες υποστηρίζεται από δεδομένα από επαρκείς και ορθώς ελεγχόμενες μελέτες της ποσακοναζόλης σε ενήλικες και από φαρμακοκινητικά δεδομένα και δεδομένα ασφαλείας από παιδιατρικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν αναγνωρίστηκαν νέα σήματα ασφαλείας που να συσχετίζονται με την χρήση της ποσακοναζόλης στους παιδιατρικούς ασθενείς στις παιδιατρικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πολλαπλά, συμβατά σε χρόνο ΗΚΓ που συλλέχθηκαν σε μια περίοδο 12 ωρών, λήφθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως με γεύματα υψηλά σε λιπαρά) από 173 υγιείς άρρενες και θήλεις εθελοντές ηλικίας 18 έως 85 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στο μέσο διάστημα QTc (Fridericia) από την έναρξη της θεραπείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητικές / Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν διαιρεμένης με τη MIC (AUC/MIC) και των κλινικών εκβάσεων. Η κρίσιμη αναλογία για τα άτομα με λοιμώξεις από *Aspergillus* ήταν ~200. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιχειρηθεί να διασφαλιστεί ότι θα επιτευχθούν τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε ασθενείς με λοίμωξη από *Aspergillus* (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2 στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα).

Απορρόφηση

Τα δισκία ποσακοναζόλης απορροφώνται με έναν διάμεσο T_{max} 4 έως 5 ωρών και επιδεικνύουν φαρμακοκινητική εξαρτώμενη από τη δόση έπειτα από εφάπαξ και πολλαπλή χορήγηση δόσης έως 300 mg.

Έπειτα από εφάπαξ χορήγηση δόσης των 300 mg δισκίων ποσακοναζόλης, μετά από ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά σε υγιείς εθελοντές, η $AUC_{0-72 \text{ ώρες}}$ και η C_{max} ήταν υψηλότερες σε σύγκριση με τη χορήγηση υπό κατάσταση νηστείας (51% και 16% για την $AUC_{0-72 \text{ ώρες}}$ και τη C_{max} αντίστοιχα). Με βάση ένα φαρμακοκινητικό πληθυσμιακό μοντέλο, η C_{av} ποσακοναζόλης αυξάνεται κατά 20 % όταν δίνεται μαζί με ένα γεύμα σε σύγκριση με μία κατάσταση νηστείας.

Οι συγκεντρώσεις της ποσακοναζόλης στο πλάσμα, μετά από τη χορήγηση δισκίων ποσακοναζόλης, μπορεί να αυξηθούν με την πάροδο του χρόνου σε μερικούς ασθενείς. Η αιτία για αυτήν την εξάρτηση από τον χρόνο δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Κατανομή

Η ποσακοναζόλη, έπειτα από χορήγηση του δισκίου, έχει μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής ίσο προς 394 L (42%), κυμαινόμενο μεταξύ 294-583 L, μεταξύ των μελετών σε υγιείς εθελοντές.

Η ποσακοναζόλη δεσμεύεται ισχυρά από πρωτεΐνες (> 98%), κυρίως από την αλβουμίνη του ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η ποσακοναζόλη δεν έχει κάποιον κύριο κυκλοφορούντα μεταβολίτη και οι συγκεντρώσεις της είναι απίθανο να μεταβληθούν από αναστολείς των ενζύμων του CYP450. Από τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες, η πλειονότητα είναι συζευγμένα γλυκουρονίδια της ποσακοναζόλης με μικρές μόνο παρατηρούμενες ποσότητες οξειδωτικών (επαγόμενων από το CYP450) μεταβολιτών. Οι απεκκριθέντες μεταβολίτες στα ούρα και τα κόπρανα αντιστοιχούν περίπου στο 17% της χορηγηθείσας ραδιοσημασμένης δόσης.

Αποβολή

Η ποσακοναζόλη, έπειτα από χορήγηση των δισκίων, αποβάλλεται αργά με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 29 ωρών (εύρος 26 έως 31 ώρες) και μέση φαινομενική κάθαρση κυμαινόμενη από 7,5 έως 11 L/hr. Μετά από τη χορήγηση ¹⁴C-ποσακοναζόλης, η ραδιενέργεια ανακτήθηκε κυρίως από τα κόπρανα (77% της ραδιοσημασμένης δόσης) με το κύριο συστατικό να είναι η μητρική ένωση (66% της ραδιοσημασμένης δόσης). Η νεφρική κάθαρση είναι μια δευτερεύουσα οδός αποβολής, με 14% της ραδιοσημασμένης δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα (< 0,2% της ραδιοσημασμένης δόσης είναι η μητρική ένωση). Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται έως την Ημέρα 6 με τη δόση των 300 mg (εφάπαξ ημερησίως έπειτα από δόση εφόδου δύο φορές ημερησίως την Ημέρα 1).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Με βάση ένα φαρμακοκινητικό πληθυσμιακό μοντέλο, που αξιολόγησε την φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση προβλέφθηκαν στους ασθενείς που τους χορηγήθηκε πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή δισκία ποσακοναζόλης 300 mg μία φορά ημερησίως έπειτα από την χορήγηση δόσης 2 φορές ημερησίως την Ημέρα 1 για την θεραπεία διηθητικής ασπεργίλλωσης και για προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις.

Πίνακας 9. Διάμεσες προβλεπόμενες πληθυσμιακές συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης (10° εκατοστημόριο, 90° εκατοστημόριο) στη σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα σε ασθενείς έπειτα από χορήγηση πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή δισκίων 300 mg μία φορά ημερησίως (2 φορές ημερησίως την Ημέρα 1)

Σχήμα	Πληθυσμός	C _{av} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
Δισκίο- (Νηστεία)	Προφύλαξη	1.550 (874, 2.690)	1.330 (667, 2.400)
	Θεραπεία Διηθητικής Ασπεργίλλωσης	1.780 (879, 3.540)	1.490 (663, 3.230)
Πυκνό διάλυμα για Παρασκευή Διαλύματος προς Έγχυση	Προφύλαξη	1.890 (1.100, 3.150)	1.500 (745, 2.660)
	Θεραπεία Διηθητικής Ασπεργίλλωσης	2.240 (1.230, 4.160)	1.780 (874, 3.620)

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της ποσακοναζόλης σε ασθενείς προτείνει ότι η φυλή, το φύλο, η νεφρική δυσλειτουργία και η νόσος (προφύλαξη ή θεραπεία) δεν έχει σημαντικά κλινική επίδραση στην φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης.

Παιδιά (< 18 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη (n=3) εμπειρία σε παιδιατρικό πληθυσμό για τα δισκία ποσακοναζόλης.

Η φαρμακοκινητική του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Έπειτα από τη χορήγηση 800 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης ανά ημέρα ως διαιρεμένη δόση για τη θεραπεία διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, η μέση ελάχιστη τιμή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα από 12 ασθενείς ηλικίας 8 - 17 ετών (776 ng/mL) ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις από 194 ασθενείς ηλικίας 18 - 64 ετών (817 ng/mL). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ετών. Παρόμοια, στις μελέτες προφύλαξης, η μέση συγκέντρωση ποσακοναζόλης (C_{av}) στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ δέκα εφήβων (ηλικίας 13-17 ετών) με τη C_{av} που επιτεύχθηκε σε ενήλικες (ηλικίας ≥ 18 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική των δισκίων ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ των γηριατρικών ασθενών και των νεότερων ασθενών.

Το πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και των δισκίων ποσακοναζόλης υποδηλώνει ότι η κάθαρση ποσακοναζόλης σχετίζεται με την ηλικία. Η C_{av} της ποσακοναζόλης είναι γενικά συγκρίσιμη μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 65 ετών), εντούτοις η C_{av} αυξήθηκε κατά 11 % στους πολύ ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 80 ετών). Συνεπώς, προτείνεται η στενή παρακολούθηση των πολύ ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 80 ετών) για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η φαρμακοκινητική των δισκίων ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε νέους και ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Φαρμακοκινητικές διαφορές με βάση την ηλικία δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης.

Φυλή

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές για τα δισκία ποσακοναζόλης.

Υπήρξε μια μικρή μείωση (16%) στην AUC και τη C_{max} του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στα Μαύρα άτομα σε σύγκριση με τα Καυκάσια άτομα. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης μεταξύ των Μαύρων και των Καυκάσιων ατόμων ήταν παρόμοιο.

Σωματικό βάρος

Το πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και των δισκίων ποσακοναζόλης υποδηλώνει ότι η κάθαρση ποσακοναζόλης σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Σε ασθενείς > 120 kg, η C_{av} μειώθηκε κατά 25 % και σε ασθενείς < 50 kg, η C_{av} αυξήθηκε κατά 19 %. Συνεπώς, προτείνεται οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 120 kg να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης, δεν υπήρξε επίδραση της ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ($n=18$, $Cl_{CR} \geq 20$ mL/min/ $1,73 m^2$) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($n=6$, $Cl_{CR} < 20$ mL/min/ $1,73 m^2$), η AUC της ποσακοναζόλης ήταν εξαιρετικά μεταβλητή [$> 96\%$ CV (συντελεστής μεταβλητότητας)] σε σύγκριση με άλλες νεφρικές ομάδες [$< 40\%$ CV]. Ωστόσο, καθώς η ποσακοναζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά από τους νεφρούς, δεν αναμένεται επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλωση.

Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν για τα δισκία ποσακοναζόλης. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη με τα δισκία ποσακοναζόλης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 400 mg πόσιμου ελαιωρήματος ποσακοναζόλης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Τάξη Α), μέτρια (Child-Pugh Τάξη Β) ή σοβαρή (Child-Pugh Τάξη C) ηπατική δυσλειτουργία (έξι ανά ομάδα), η μέση AUC ήταν 1,3 έως 1,6 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη για αντίστοιχα άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν προσδιορίστηκαν μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι υπάρχει μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε μη δεσμευμένη ποσακοναζόλη από την παρατηρούμενη αύξηση κατά 60% στη συνολική AUC. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) παρατάθηκε από περίπου 27 ώρες σε ~43 ώρες στις αντίστοιχες ομάδες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται προσοχή λόγω του ενδεχόμενου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν για τα δισκία ποσακοναζόλης. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη με τα δισκία ποσακοναζόλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, επιδράσεις σχετιζόμενες με την αναστολή της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών εμφανίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης με ποσακοναζόλη. Επιδράσεις επινεφριδιακής καταστολής παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε επίμνες και σκύλους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από εκείνες που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Νευρωνική φωσφολιπιδίωση εμφανίστηκε σε σκύλους που έλαβαν δόσεις για ≥ 3 μήνες σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις από εκείνες που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Αυτό το εύρημα δεν εμφανίστηκε σε πιθήκους που έλαβαν δόσεις για ένα έτος. Σε δωδεκάμηνες μελέτες νευροτοξικότητας σε σκύλους και πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν λειτουργικές επιδράσεις στα κεντρικά ή περιφερικά νευρικά συστήματα σε συστηματικές εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά.

Πνευμονική φωσφολιπιδίωση, που είχε ως αποτέλεσμα διαστολή και απόφραξη των κυψελίδων, παρατηρήθηκε στη διετή μελέτη σε επίμνες. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικά της πιθανότητας για λειτουργικές μεταβολές σε ανθρώπους.

Δεν εμφανίστηκαν επιδράσεις στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων QT και QTc, σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους σε μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8,5 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Η ηχοκαρδιογραφία δεν αποκάλυψε ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας σε μια φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμνες σε συστηματική έκθεση 2,1 φορές μεγαλύτερη από εκείνη που επιτεύχθηκε θεραπευτικά. Εμφανίστηκαν αυξημένες συστολικές και αρτηριακές πιέσεις (έως 29 mm-Hg) σε επίμνες και πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 2,1 φορές και 8,5 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, από εκείνες που επιτεύχθηκαν με τις θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Διεξάχθηκαν μελέτες αναπαραγωγής, περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε επίμνες. Σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, η ποσακοναζόλη προκάλεσε σκελετικές μεταβολές και δυσπλασίες, δυστοκία, αύξησε τη διάρκεια της κύησης, μείωσε το μέσο μέγεθος του νεογνού και τη μεταγεννητική βιωσιμότητα. Στα κουνέλια, η ποσακοναζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε θεραπευτικές δόσεις. Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, αυτές οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή θεωρήθηκαν ότι οφείλονται στην επίδραση της θεραπείας στη στεροειδογένεση.

Η ποσακοναζόλη δεν ήταν γονοτοξική σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Μελέτες καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερους κινδύνους για τους ανθρώπους.

Σε μια μη-κλινική μελέτη με χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης ποσακοναζόλης σε πολύ νεαρούς κύνες (που έλαβαν δόση από την ηλικία των 2-8 εβδομάδων), παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση της

διόγκωσης της κοιλίας του εγκεφάλου στα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία, σε σύγκριση με τα πειραματόζωα ελέγχου που μελετήθηκαν ταυτόχρονα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση της διόγκωσης της κοιλίας του εγκεφάλου μεταξύ των πειραματόζωων ελέγχου και των πειραματόζωων που έλαβαν θεραπεία, έπειτα από την επακόλουθη περίοδο 5 μηνών χωρίς θεραπεία. Δεν υπήρξαν νευρολογικές ανωμαλίες, ανωμαλίες συμπεριφοράς ή ανάπτυξης στους κύνες με αυτό το εύρημα και δεν παρατηρήθηκε κάποιο παρόμοιο εγκεφαλικό εύρημα με είτε τη χορήγηση από στόματος ποσακοναζόλης σε νεαρούς κύνες (ηλικίας 4 ημερών έως 9 μηνών) ή με την ενδοφλέβια χορήγηση ποσακοναζόλης σε νεαρούς κύνες (ηλικίας 10 εβδομάδων έως 23 εβδομάδων). Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-αιθυλακρυλικού εστέρα (1:1)
Κιτρικός τριαιθυλεστέρας (E1505)
Ξυλιτόλη (E967)
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Προπυλεστέρας γαλλικός (E310)
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Οξείδιο πυριτίου, κolloειδές άνυδρο
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης (E553β)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή αδιαφανής κυψέλη αλουμινίου με τριπλή στρώση (PVC/PE/PVdC) ή διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης σε κουτιά 24 ή 96 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1379/001-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Απριλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
ΚΥΠΡΟΣ

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη,
ΟΛΛΑΝΔΙΑ

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole Accord 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία
ποσακοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γαστροανθεκτικό δισκίο περιέχει 100 mg ποσακοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

24 γαστροανθεκτικά δισκία

96 γαστροανθεκτικά δισκία

24x1 γαστροανθεκτικό δισκίο

96x1 γαστροανθεκτικό δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το πόσιμο εναιώρημα και τα δισκία ποσακοναζόλης ΔΕΝ είναι εναλλάξιμα.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Posaconazole Accord 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole Accord 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole Accord 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία
ποσακοναζόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Posaconazole Accord 100 mg γαστροανθεκτικά δισκία ποσακοναζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Posaconazole Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Posaconazole Accord
3. Πώς να πάρετε το Posaconazole Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Posaconazole Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Posaconazole Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Posaconazole Accord περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται ποσακοναζόλη. Αυτή ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντιμυκητιασικά». Χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία πολλών διαφορετικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Το φάρμακο αυτό δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων τύπων μυκήτων που μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις.

Το Posaconazole Accord μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες της οικογένειας *Aspergillus*.

Το Posaconazole Accord μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 2 ετών που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg για να θεραπεύσει τις ακόλουθες κατηγορίες μυκητιασικών λοιμώξεων:

- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Aspergillus*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα αντιμυκητιασικά φάρμακα αμφοτερικίνη Β ή ιτρακοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Fusarium*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β ή όταν η αμφοτερικίνη Β έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες που προκαλούν τις καταστάσεις γνωστές ως «χρωμοβλαστομυκητίαση» και «μυκητώμα», οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή όταν η ιτρακοναζόλη έπρεπε να διακοπεί,
- λοιμώξεις προκαλούμενες από έναν μύκητα που ονομάζεται *Coccidioides*, οι οποίες δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μία ή περισσότερες από τις αμφοτερικίνη Β, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν.

Το φάρμακο αυτό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 2 ετών που ζυγίζουν περισσότερο από 40 kg που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας μυκητιασικής λοίμωξης, σας:

- ασθενείς που έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα λσας της λήψης χημειοθεραπείας για «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ) ή «μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα» (ΜΔΣ)

- ασθενείς που λαμβάνουν «υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής» έπειτα από «μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων» (HSCT).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Posaconazole Accord

Μην πάρετε το Posaconazole Accord:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ποσακοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν παίρνετε: τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη, κινιδίνη, οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβώδους όσας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, ή μισασατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη.
- εάν μόλις έχετε αρχίσει να παίρνετε βενετοκλάξη ή η δόσασενετοκλάξης σας αυξάνεται αργασιάζα τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ).

Μην πάρετε το Posaconazole Accord εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατσαζή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Posaconazole Accord.

Βλ. «Άλλα φάρμακα και Posaconazole Accord» παρακάτω για περισσότερες πληροφορίες συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Posaconazole Accord.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρσαζοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Posaconazole Accord, εάν

- είχατε αλλεργική αντίδραση σε κάποιο άλλο αντιμυκητιασικό φάρμακο, όπως η κετοκοναζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η βορικοναζόλη.
- έχετε ή είχατε κάποτε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- αναπτύξετε σοβαρή διάρροια ή έμετο, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου.
- έχετε μη φυσιολογική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ) που φανερώνει ένα πρόβλημα που ονομάζεται παρατεταμένο διάστημα QTc
- έχετε αδυναμία του καρδιακού μυ ή καρδιακή ανεπάρκεια
- έχετε πολύ βραδυ καρδιακό παλμό
- έχετε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με τα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα σας
- παίρνετε βινκριστίνη, βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκας» (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου).
- παίρνετε βενετοκλάξη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Posaconazole Accord.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή διάρροια ή έμετο (αδιαθεσία) ενώ παίρνετε το Posaconazole Accord, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως, καθώς αυτό μπορεί να το κάνει να σταματήσει να δρα σωστά. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Θα πρέπει να αποφεύγετε την έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος με προστατευτική ενδυμασία και να χρησιμοποιείτε αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF), καθώς μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στις ακτίνες UV του ήλιου.

Παιδιά

Το Posaconazole Accord δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Άλλα φάρμακα και Posaconazole Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Posaconazole Accord εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
- σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων)
- πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της διαταραχής Tourette και της ψυχικής νόσου)
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών).

Το Posaconazole Accord μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των παρακάτω φαρμάκων στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές μεταβολές του καρδιακού ρυθμού σας.

- οποιαδήποτε φάρμακα που περιέχουν «αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρα» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών. Το Posaconazole Accord μπορεί να αυξήσει την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μείωση της ροής του αίματος στα δάχτυλα των χεριών ή των ποδιών σας και θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη σε αυτά.
- μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης.
- βενετοκλάξη όταν χρησιμοποιείται στην αρχή της θεραπείας ενός τύπου καρκίνου, της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ).

Μην πάρετε το Posaconazole Accord εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα

Δείτε τη λίστα των φαρμάκων που δίνεται παραπάνω τα οποία δεν πρέπει να λαμβάνονται ενώ παίρνετε το Posaconazole Accord. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που ενέχουν κίνδυνο προβλημάτων ρυθμού ο οποίος μπορεί να είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνονται με Posaconazole Accord. Παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε τον γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνετε (συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα).

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του Posaconazole Accord, αυξάνοντας την ποσότητα του Posaconazole Accord στο αίμα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Posaconazole Accord, μειώνοντας την ποσότητα του Posaconazole Accord στο αίμα:

- ριφαμπουτίνη και ριφαμπικίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων). Εάν παίρνετε ήδη ριφαμπουτίνη, θα χρειαστείτε εξετάσεις αίματος και θα χρειαστεί να προσέξετε για ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της ριφαμπουτίνης.
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή πριμιδόνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη των κρίσεων).
- εφαιβιρένζη και φοσαμπρεναβίρη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV.
- φλουκλοξακιλλίνη (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται κατά των βακτηριακών λοιμώξεων).

Το Posaconazole Accord μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων, αυξάνοντας την ποσότητα των φαρμάκων αυτών στο αίμα. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν:

- τη βινκριστίνη, τη βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκα» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- βενετοκλάξη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου)
- την κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης)
- το τακρόλιμους και το σιρόλιμους (χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από χειρουργική

- επέμβαση μεταμόσχευσης)
- τη ριφαμπουτίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)
- τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV, τα οποία ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης (συμπεριλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της αταζαναβίρης, που χορηγούνται μαζί με ριτοναβίρη)
- τη μιδαζολάμη, την τριαζολάμη, την αλπραζολάμη ή άλλες «βενζοδιαζεπίνες» (χρησιμοποιούνται ως ηρεμιστικά ή μυοχαλαρωτικά)
- τη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη, τη νιφεδιπίνη, τη νισολδιπίνη ή άλλους «αναστολείς διαύλων ασβεστίου» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- τη διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας)
- τη γλιπιζίδη ή άλλες «σουλφονυλουρίες» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του υψηλού σακχάρου αίματος)
- το all-trans ρετινοϊκό οξύ (ATRA), που ονομάζεται επίσης τρετινοΐνη (χρησιμοποιείται για τη
- θεραπεία ορισμένων καρκίνων του αίματος).

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Posaconazole Accord.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος προτού αρχίσετε να παίρνετε το Posaconazole Accord.

Μην πάρετε το Posaconazole Accord εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Posaconazole Accord, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Posaconazole Accord. Αυτό ισχύει επειδή μικρές ποσότητες μπορεί να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη, υπνηλία ή να έχετε θαμπή όραση ενώ παίρνετε το Posaconazole Accord, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Το Posaconazole Accord περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Posaconazole Accord

Μην κάνετε εναλλαγή μεταξύ δισκίων Posaconazole Accord και πόσιμου εναιωρήματος ποσαконаζόλης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας διότι η αλλαγή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη αποτελεσματικότητας ή τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνήθης δόση είναι 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα και 300 mg (τρία δισκία των 100 mg) μία φορά ημερησίως μετέπειτα.

Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και μπορεί να προσαρμοστεί ατομικά για εσάς από τον γιατρό σας. Μην προσαρμόζετε τη δόση σας μόνοι σας προτού συμβουλευθείτε τον γιατρό σας και μην αλλάζετε το θεραπευτικό σχήμα σας.

Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό.
- Μη θρυμματίζετε, μασάτε, σπάτε ή διαλύετε το δισκίο.
- Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Posaconazole Accord από την κανονική

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε πάρει πολύ μεγάλη ποσότητα Posaconazole Accord, απευθυνθείτε σε έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Posaconazole Accord

- Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε.
- Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και επιστρέψτε στο κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αγωγή:

- ναυτία ή έμετο (αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία), διάρροια
- σημεία ηπατικών προβλημάτων - αυτά περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών σας, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα ή λευκωπά κόπρανα, αίσθημα αδιαθεσίας χωρίς αιτία, στομαχικά προβλήματα, απώλεια όρεξης ή ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- αλλεργική αντίδραση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- μεταβολή στο επίπεδο αλάτων στο αίμα σας που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα σύγχυσης ή αδυναμίας
- μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, φαγούρα, ανατρίχιασμα, αγκύλωση ή κάψιμο
- πονοκέφαλος
- χαμηλά επίπεδα καλίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- απώλεια όρεξης, στομαχικός πόνος ή στομαχική διαταραχή, αέρια, ξηροστομία, μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης σας
- καούρα (ένα αίσθημα καψίματος στο στήθος που ανεβαίνει μέχρι τον λαιμό)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετερόφιλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις και εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- πυρετός
- αίσθημα αδυναμίας, ζάλης, κόπωσης ή υπνηλίας
- εξάνθημα

- φαγούρα
- δυσκοιλιότητα
- δυσφορία στο ορθό

Όχι συχνές: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- αναιμία - τα σημεία περιλαμβάνουν πονοκεφάλους, αίσθημα κόπωσης ή ζάλης, δυσκολία στην αναπνοή ή χλωμή εμφάνιση και χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία
- χαμηλό επίπεδο «λευκοκυττάρων», ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), που εμφανίζεται στις εξετάσεις αίματος - αυτό μπορεί να κάνει πιο πιθανό το ενδεχόμενο να πάθετε λοιμώξεις
- υψηλό επίπεδο «ηωσινόφιλων», ενός τύπου λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) - αυτό μπορεί να συμβεί εάν έχετε φλεγμονή
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- προβλήματα καρδιακού ρυθμού
- σπασμοί
- νευρική βλάβη (νευροπάθεια)
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός - εμφανίζεται στο καρδιογράφημα (ΗΚΓ), αίσθημα παλμών, αργός ή γρήγορος καρδιακός παλμός, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) - αυτό μπορεί να προκαλέσει έντονο στομαχικό πόνο
- διακοπή της παροχής οξυγόνου στον σπλήνα (έμφρακτο του σπληνός) - αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό στομαχικό πόνο
- σοβαρά νεφρικά προβλήματα - τα σημεία περιλαμβάνουν αυξημένη ή μειωμένη ούρηση, με ούρα διαφορετικού χρώματος από το συνηθισμένο
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα - εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- βήχας, λόξυγκας
- αιμορραγίες της μύτης
- σοβαρός, οξύς πόνος στο στήθος κατά την εισπνοή (πλευριτικός πόνος)
- διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια)
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδιαίτερα στο δέρμα
- τρόμος
- υψηλά ή χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- θαμπή όραση, ευαισθησία στο φως
- απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- έλκη στόματος
- ρίγη, γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- πόνος, πόνος στην πλάτη ή στον αυχένα, πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- κατακράτηση νερού (οίδημα)
- προβλήματα εμμήνου ρύσης (μη φυσιολογική κολπική αιμορραγία)
- ανικανότητα ύπνου (αϋπνία)
- πλήρης ή μερική ανικανότητα ομιλίας
- πρήξιμο του στόματος
- ανώμαλα όνειρα ή δυσκολία στον ύπνο
- προβλήματα συντονισμού ή ισορροπίας
- φλεγμονή βλεννογόνου
- βουλωμένη μύτη
- δυσκολία στην αναπνοή
- δυσφορία στο στήθος
- αίσθημα φουσκάματος
- ήπια έως σοβαρή ναυτία, έμετος, κράμπες και διάρροια, συνήθως προκαλούμενα από έναν ιό, στομαχικός πόνος
- ρέψιμο
- αίσθηση εκνευρισμού

Σπάνιες: οι ακόλουθες μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- πνευμονία - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας και παραγωγή δυσχρωματισμένου φλέγματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση), αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στους πνεύμονες και την καρδιά σας
- αιματολογικά προβλήματα όπως μη φυσιολογική πήξη του αίματος ή παρατεταμένη αιμορραγία
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση δέρματος
- νοητικά προβλήματα όπως το να ακούτε φωνές ή να βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν
- λιποθυμία
- ύπαρξη προβλημάτων σκέψης ή ομιλίας, ύπαρξη σπασμωδικών κινήσεων, ιδιαίτερα στα χέρια σας, που δεν μπορείτε να ελέγξετε
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο, αδυναμία, μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα άκρα
- ύπαρξη ενός τυφλού ή σκοτεινού σημείου στο οπτικό σας πεδίο
- καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή που θα μπορούσε να οδηγήσει στη διακοπή των καρδιακών παλμών και τον θάνατο, προβλήματα καρδιακού ρυθμού, με αιφνίδιο θάνατο
- θρόμβοι αίματος στα πόδια σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) - τα σημεία περιλαμβάνουν έντονο πόνο ή πρήξιμο των ποδιών
- θρόμβοι αίματος στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή) - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας ή πόνο κατά την αναπνοή
- αιμορραγία μέσα στο στομάχι ή το έντερό σας - τα σημεία περιλαμβάνουν αίμα στον έμετο ή στα κόπρανά σας
- αποκλεισμός του εντέρου σας (εντερική απόφραξη), ιδιαίτερα στον «ειλεό». Ο αποκλεισμός θα εμποδίσει τα περιεχόμενα του εντέρου σας από το να περάσουν μέσω του κάτω τμήματος του εντέρου - τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα φουσκώματος, έμετο, σοβαρή δυσκοιλιότητα, απώλεια της όρεξης και κράμπες
- «ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο» όταν τα ερυθροκύτταρα διασπώνται (αιμόλυση), το οποίο μπορεί να συμβεί με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια
- «πανκυτταροπενία», χαμηλά επίπεδα όλων των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα και λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια) που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος
- μεγάλοι μωβ δυσχρωματισμοί του δέρματος (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα)
- πρήξιμο του προσώπου ή της γλώσσας.
- κατάθλιψη
- διπλωπία
- πόνος στους μαστούς
- μη σωστή λειτουργία των επινεφριδίων - αυτό μπορεί να προκαλέσει αδυναμία, κόπωση, απώλεια όρεξης, δυσχρωματισμό του δέρματος
- μη σωστή λειτουργία της υπόφυσης - αυτό μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα στο αίμα ορισμένων ορμονών που επηρεάζουν τη λειτουργία των γεννητικών οργάνων των ανδρών ή των γυναικών
- προβλήματα ακοής
- ψευδοαλδοστερονισμός, που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή αρτηριακή πίεση με χαμηλό επίπεδο καλίου (φαίνεται στην εξέταση αίματος)

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- ορισμένοι ασθενείς έχουν επίσης αναφέρει αίσθημα σύγχυσης μετά από τη λήψη του Posaconazole Accord.
- ερυθρότητα του δέρματος

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Posaconazole Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη ή στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Posaconazole Accord

Η δραστική ουσία είναι η ποσακοναζόλη. Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ποσακοναζόλης.

Τα άλλα συστατικά είναι: Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-αιθυλακρυλικού εστέρα (1:1), κιτρικός τριαιθυλεστέρας (E1505), ξυλιτόλη (E967), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), προπυλεστέρας γαλλικός (E310), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), οξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (macrogol), τάλκης (E553β), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Posaconazole Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Posaconazole Accord έχουν επικάλυψη κίτρινου χρώματος και σχήμα καψακίου μήκους περίπου 17,5 mm και πλάτους 6,7 mm, είναι χαραγμένα με «100P» στη μία πλευρά και χωρίς χαραγή στην άλλη πλευρά, συσκευασμένα σε κυψέλη ή σε διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης σε κουτιά των 24 ή 96 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Κύπρος

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη,
Ολλανδία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για αυτό το φάρμακο είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.