

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole AHCL 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποσακοναζόλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 mL εναιωρήματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα που ρέει ελεύθερα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Posaconazole AHCL πόσιμο εναιώρημα ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1):

- Διηθητική ασπεργίλλωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι 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 μυκητώμα 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.
- Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα: ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρή νόσο ή είναι ανοσοκατασταλμένοι, στους οποίους η ανταπόκριση στην τοπική θεραπεία αναμένεται να είναι φτωγή.

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 AHCL πόσιμο εναιώρημα ενδείκνυται επίσης για την προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις στους ακόλουθους ασθενείς:

- 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 μοσχεύματος αρχηγόνων 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.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ένα 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 ποσακοναζόλης και πόσιμου εναιωρήματος Posaconazole AHCL

Το δισκίο και το πόσιμο εναιώρημα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά το ένα ως προς το άλλο 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 100 mg γαστροανθεκτικό δισκίο και 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Τα δισκία ποσακοναζόλης είναι η προτιμώμενη φαρμακοτεχνική μορφή για τη βελτιστοποίηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και γενικά παρέχουν υψηλότερες εκθέσεις του φαρμάκου στο πλάσμα από το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης.

Η συνιστώμενη δόση φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση σύμφωνα με την ένδειξη.

| Ένδειξη | Δόση και διάρκεια της θεραπείας (Βλ. παράγραφο 5.2) |
|--|--|
| Ανθεκτικές διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (ΔΜΛ)/ασθενείς με ΔΜΛ δυσανεκτικοί στη θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής | 200 mg (5 mL) τέσσερις φορές ημερησίως. Εναλλακτικά, οι ασθενείς που μπορούν να ανεχθούν την τροφή ή ένα συμπλήρωμα διατροφής μπορούν να πάρουν 400 mg (10 mL) δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα ή ένα συμπλήρωμα διατροφής. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, στην ανάνηψη από ανοσοκαταστολή, και στην κλινική ανταπόκριση. |
| Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα | Δόση εφόδου των 200 mg (5 mL) μία φορά την ημέρα την πρώτη μέρα, μετά 100 mg (2,5 mL) μία φορά την ημέρα για 13 ημέρες. Κάθε δόση του Posaconazole AHCL θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα, ή ένα συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τροφή για να ενισχύσουν την από στόματος απορρόφηση και να εξασφαλίσουν κατάλληλη έκθεση. |
| Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις | 200 mg (5 mL) τρεις φορές την ημέρα. Κάθε δόση του Posaconazole AHCL θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από ένα γεύμα, ή ένα συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τροφή για να ενισχύσουν την από στόματος απορρόφηση και να εξασφαλίσουν κατάλληλη έκθεση. Η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην ανάνηψη από ουδετεροπενία ή ανοσοκαταστολή. Για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η προφύλαξη με Posaconazole AHCL θα πρέπει να αρχίζει αρκετές ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες αφού ο αριθμός 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 στην επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της κατά Child-Pugh ταξινόμησης C χρόνιας ηπατοπάθειας) στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης υποδεικνύουν μία αύξηση στην έκθεση στο πλάσμα σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία αλλά δεν υποδεικνύουν ότι είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται να δίνεται προσοχή λόγω του ενδεχομένου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ποσακοναζόλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το πόσιμο ελαιώρημα πρέπει να ανακινείται καλά πριν τη χρήση. Οι φιάλες που παρουσιάζουν τυχόν ορατό ίζημα θα πρέπει να ανακινούνται έντονα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα.

Άλλα σκευάσματα που περιέχουν ποζακοναζόλη είναι διαθέσιμα στην αγορά για χρήση στην πρωτογενή θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης.

4.3 Αντενδείξεις

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

Ταυτόχρονη χορήγηση με αλκαλοειδή ερυσιβόδους όλυρας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφαντρίνη ή κινιδίνη αφού αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, πράγμα το οποίο οδηγεί σε παράταση του 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 ρεδοκτάσης 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 διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα στην ποσακοναζόλη και άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Posaconazole AHCL συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

Ηπατική τοξικότητα

Ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. ήπιες προς 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 εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά αναστρέψιμες με τη 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 περιορισμένης κλινικής εμπειρίας και λόγω 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. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν μη φυσιολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την ανάπτυξη πιο σοβαρών ηπατικών κακώσεων. Η διαχείριση του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας (ειδικότερα 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 συσχετισθεί με την παράταση του διαστήματος QTc. Η ποσακοναζόλη δεν πρέπει να χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα για το CYP3A4 και είναι γνωστά 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 QTc
- Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερος παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία
- Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (άλλα από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3).

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερος αυτές που αφορούν στα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου, θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διορθώνονται όπως χρειάζεται πριν και κατά την διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η ποσακοναζόλη είναι αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από 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 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.

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).

Αντιβακτηριακά ριφαμυκίνης (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη), ορισμένα αντισπασμωδικά (φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη), εφραβιρένζη και σιμετιδίνη

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

Γαστρεντερική δυσλειτουργία

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

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 mL εναιωρήματος. Ασθενείς με σπάνια δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 5 mL εναιωρήματος, 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 UDP γλυκουρωνίδωσης (ένζυμα φάσης 2) και είναι ένα υπόστρωμα για την *in vitro* εκροή της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Συνεπώς, αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κτλ.) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ορισμένα αντισπασμωδικά, κτλ.) αυτών των οδών κάθαρσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα, αντιστοίχως.

Ριφαμπουτίνη

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

Εφραβιρένζη

Η εφραβιρένζη (400 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη C_{max} και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 45 % και 50 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και εφραβιρένζης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν 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 εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης φουσεμιδίου (700 mg δύο φορές ημερησίως x 10 ημέρες) προκάλεσε μείωση των C_{max} και AUC του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg εφάπαξ ημερησίως την 1η ημέρα, 200 mg δύο φορές ημερησίως την 2^η ημέρα, έπειτα 400 mg δύο φορές ημερησίως x 8 Ημέρες) κατά 21 % και 23 % αντίστοιχα. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα επίπεδα της φουσεμιδίου, όταν η φουσεμιδίδη χορηγείται μαζί με ριτοναβίρη, είναι άγνωστη.

Φαινοτοΐνη

Η φαινοτοΐνη (200 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη C_{max} και την AUC της ποσακοναζόλης κατά 41 % και 50 %, αντίστοιχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και φαινοτοΐνης και παρόμοιων επαγωγέων (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Οι συγκεντρώσεις ποσακοναζόλης στο πλάσμα (C_{max} και AUC) μειώθηκαν κατά 39 % όταν η ποσακοναζόλη χορηγήθηκε μαζί με σιμετιδίνη (400 mg δύο φορές την ημέρα) λόγω μειωμένης απορρόφησης πιθανώς δευτερογενούς μίας ελάττωσης στην παραγωγή γαστρικού οξέος. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με ανταγωνιστές του υποδοχέα H₂ θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό. Παρομοίως, η χορήγηση 400 mg ποσακοναζόλης με εσομεπραζόλη (40 mg ημερησίως) μείωσε τη μέση C_{max} και AUC κατά 46 % και 32 %, αντίστοιχως, συγκριτικά με τη χορήγηση 400 mg ποσακοναζόλης μόνης της. Η ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό.

Τροφές

Η απορρόφηση της ποσακοναζόλης αυξάνεται σημαντικά από τις τροφές (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επίδραση 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 παρατίθεται ως παράδειγμα παρακάτω από τις επιδράσεις σε τακρόλιμους, σιρόλιμους, αταζαναβίρη και μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης ποσακοναζόλης με τα υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται ενδοφλεβίως και η δόση του υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να χρειασθεί να μειωθεί. Εάν η ποσακοναζόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται από το στόμα, και για τα οποία μία αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να σχετίζεται με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι συγκεντρώσεις του υποστρώματος του CYP3A4 στο πλάσμα και/ή οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές στους οποίους εμφανίζεται υψηλότερη έκθεση στην ποσακοναζόλη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί η ίδια δόση. Η επίδραση της ποσακοναζόλης στα υποστρώματα του CYP3A4 στους ασθενείς μπορεί να είναι κάπως μικρότερη από αυτή 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, εκτός κι αν η ποσακοναζόλη χορηγείται με έναν αυστηρά καθορισμένο τρόπο με τροφή, δεδομένης της μεγάλης επίδρασης της τροφής στην έκθεση στην ποσακοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.2).

Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζιδίνη, αλοφαντρίνη και κινιδίνη (υποστρώματα του CYP3A4) Ταυτόχρονη χορήγηση ποσακοναζόλης και τερφεναδίνης, αστεμιζόλης, σισαπρίδης, πιμοζιδίνης, αλοφαντρίνης ή κινιδίνης αντενδείκνυται. Ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα, που οδηγεί σε παράταση του QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας

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

Αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης 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 ρεδοκτάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης θα πρέπει να τερματίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποσακοναζόλη καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν συσχετισθεί με τη ραβδομύωση (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 τις συγκεντρώσεις 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 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι υπερτερεί του κινδύνου (βλ. επίσης παραπάνω όσον αφορά 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 πόσιμοι εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως για 16 ημέρες) αύξησε τη C_{max} και την AUC του σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση) κατά ένα μέσο όρο 6,7 φορές και 8,9 φορές (εύρος 3,1 έως 17,5 φορές), αντιστοίχως, 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. 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 τη έναρξη της θεραπείας με ποσακοναζόλη και να υπάρχει πολύ συχνή παρακολούθηση των ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων του σιρόλιμους στο ολικό αίμα. Οι συγκεντρώσεις του σιρόλιμους θα πρέπει να μετρώνται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης, και κατά τη διακοπή της θεραπείας με ποσακοναζόλη, με τις δόσεις σιρόλιμους προσαρμοσμένες ανάλογα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ της ελάχιστης τιμής της συγκέντρωσης του σιρόλιμους και την AUC μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια 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 μεγάλη 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 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 θανατηφόρου περίπτωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες 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 ταυτόχρονης χορήγησης, και επί του τερματισμού 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 %, αντιστοίχως. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις που είχαν ως αποτέλεσμα εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή τερματισμό 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 μειωθεί (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 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 ένα 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 ένα μέσο όρο 1,5 φορές και 2,5 φορές (εύρος 0,9 έως 4,1 φορές), αντίστοιχως. Η προσθήκη ποσακοναζόλης στη θεραπεία με αταζαναβίρη ή με αταζαναβίρη συν ριτοναβίρη σχετίστηκε με αυξήσεις στα επίπεδα χολερυθρίνης στο πλάσμα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις και τοξικότητα σχετιζόμενη με αντιρετροϊκούς παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4 κατά τη διάρκεια 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 μία 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 ένα 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, αντίστοιχως. 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 ταυτόχρονης χορήγησης.

Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής συνιστάται οι προσαρμογές δόσης να λαμβάνονται υπόψη όταν η ποσακοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε βενζοδιαζεπίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη) (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Διγοξίνη

Η χορήγηση άλλων αζολών έχει συσχετισθεί 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.

Σουλφονουλιδίες

Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μειώθηκαν σε ορισμένους υγιείς εθελοντές όταν συγχρηγήθηκε γλιπιζίδη 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 έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (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 κι αν το όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβryo.

Θηλασμός

Η ποσακοναζόλη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Η απέκκριση της ποσακοναζόλης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα δεν έχει ερευνηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται 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 (1,7 φορές το σχήμα 400-mg δύο φορές ημερησίως με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε υγιείς εθελοντές στη βασική κατάσταση) ή των θηλυκών επίμυων σε μία δόση μέχρι 45 mg/kg (2,2 φορές το σχήμα 400-mg δύο φορές ημερησίως). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία που να αξιολογεί την επίδραση της ποσακοναζόλης στη γονιμότητα σε ανθρώπους.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Από τη στιγμή που ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (π.χ. ζάλη, υπνηλία, κλπ.) έχουν αναφερθεί με τη χρήση της ποσακοναζόλης, οι οποίες ενδεχομένως μπορεί να επηρεάσουν την οδήγηση/το χειρισμό μηχανημάτων, θα πρέπει να δίνεται προσοχή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις 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: | ουδετεροπενία |
| Όχι συχνές: | θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια, έμφρακτο του σπληνός |
| Σπάνιες: | συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, διαταραχή πηκτικότητας, αιμορραγία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | |
| Όχι συχνές: | αλλεργική αντίδραση |
| Σπάνιες: | αντίδραση υπερευαισθησίας |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | |
| Σπάνιες: | ανεπάρκεια των επινεφριδίων, γοναδοτροφίνη 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 |
| Nervous system disorders | |
| Συχνές: | παραίσθησία, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία, δυσγευσία |
| Όχι συχνές: | σπασμοί, νευροπάθεια, υπαισθησία, 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 QT [§] , ηλεκτροκαρδιογράφημα |

| | |
|---|---|
| | μη φυσιολογικό §, 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, φλυκταινώδες εξάνθημα |
| 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 την κυκλοφορία του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης αναφέρθηκε σοβαρή ηπατική βλάβη με θανατηφόρο αποτέλεσμα (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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δόσεις πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης έως 1.600 mg/ημέρα δεν παρουσίασαν διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Υπερδοσολογία από ατύχημα παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή ο οποίος πήρε 1.200 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης δύο φορές την ημέρα επί 3 ημέρες. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τον ερευνητή.

Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση. Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ποσακοναζόλη. Μπορεί να εξετασθεί 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-διμεθυλάση (CYP51), το οποίο καταλύει ένα σημαντικό βήμα στη βιοσύνθεση εργοστερόλης.

Μικροβιολογία

Η ποσακοναζόλη έχει δείξει *in vitro* να 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 του *Fusarium*, του *Rhizomucor*, του *Mucor*, και του *Rhizopus*. Τα μικροβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποσακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των *Rhizomucor*, *Mucor*, και *Rhizopus*, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα είναι τώρα πολύ περιορισμένα για να εκτιμηθεί 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 αντοχής είναι η απόκτηση υποκατάστατων της πρωτεΐνης-στόχου, 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 ευαισθησίας της MIC (ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) κατά EUCAST για την ποσακοναζόλη [ευαίσθητο στέλεχος (S), ανθεκτικό στέλεχος (R)]:

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

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή δεδομένα ώστε να καθοριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για άλλα είδη *Candida*.

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 συνδυασμένη θεραπεία θα εξασφαλίσει πρόσθετο όφελος.

Φαρμακοκινητικές / Φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Παρατηρήθηκε μία συσχέτιση μεταξύ της ολικής έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν διαιρεμένης δια της MIC (AUC/MIC) και του κλινικού αποτελέσματος. Ο κρίσιμος λόγος για τα άτομα με λοιμώξεις από *Aspergillus* ήταν ~ 200. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να προσπαθούμε να εξασφαλίσουμε ότι έχουν επιτευχθεί τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος σε ασθενείς επιμολυνθέντες με *Aspergillus* (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2 για τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα και τις επιδράσεις της τροφής στην απορρόφηση).

Κλινική εμπειρία

Περίληψη των μελετών πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης

Διηθητική ασπεργίλλωση

Το πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις εκτιμήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη θεραπεία με αμφοτερικίνη Β (περιλαμβανομένων των λιποσωματικών μορφών) ή με ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς

οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε μία μη συγκριτική μελέτη θεραπείας διάσωσης (Μελέτη 0041). Τα κλινικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά μίας εξωτερικής ομάδας ελέγχου που προήλθαν από αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων. Η εξωτερική ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 86 ασθενείς που είχαν λάβει διαθέσιμη θεραπεία (όπως παραπάνω) κυρίως το ίδιο χρονικό διάστημα και στα ίδια κέντρα όπως οι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ποσακοναζόλη. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις ασπεργίλλωσης θεωρήθηκαν ότι είναι ανθεκτικές σε προγενέστερη θεραπεία τόσο στην ομάδα ποσακοναζόλης (88 %) όσο και στην εξωτερική ομάδα ελέγχου (79 %).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, μία επιτυχημένη ανταπόκριση (ολική ή μερική υποχώρηση) στο τέλος της θεραπείας φάνηκε στο 42 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ποσακοναζόλη συγκριτικά με το 26 % της εξωτερικής ομάδας. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν ήταν προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη και έτσι όλες οι συγκρίσεις με την εξωτερική ομάδα ελέγχου θα πρέπει να εκτιμούνται με προσοχή.

Πίνακας 3. Ολική αποτελεσματικότητα του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στο τέλος της θεραπείας για διηθητική ασπεργίλλωση συγκριτικά με μία εξωτερική ομάδα ελέγχου

| | Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης | Εξωτερική ομάδα ελέγχου |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| Ολική Ανταπόκριση | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Επιτυχία ανά Είδος | | |
| Όλα τα μυκητολογικά επιβεβαιωμένα είδη <i>Aspergillus</i> ¹ | 34/76 (45 %) | 19/74 (26 %) |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 (41 %) | 12/34 (35 %) |
| <i>A. flavus</i> | 10/19 (53 %) | 3/16 (19 %) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 (29 %) | 2/13 (15 %) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 (60 %) | 2/7 (29 %) |

¹ Περιλαμβάνει άλλα λιγότερο συχνά είδη ή άγνωστα είδη

Είδη *Fusarium*

11 από τους 24 ασθενείς οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή φουζαρίωση έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα μέσο διάστημα 124 ημερών και έως 212 ημέρες. Μεταξύ δεκαοκτώ ασθενών οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί ή είχαν λοιμώξεις ανθεκτικές στην αμοτερικίνη Β ή την 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 μέσο 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 του *Madurella*.

Κοκκιδιοειδομυκητίαση

11 από τους 16 ασθενείς θεραπεύθηκαν επιτυχώς (στο τέλος της θεραπείας ολική ή μερική υποχώρηση των σημείων και συμπτωμάτων παρόντων αρχικά) με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα διάμεσο διάστημα 296 ημερών και έως 460 ημέρες.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της αζολο-ευαίσθητης Καντιντίασης του Στοματοφάρυγγα (OPC)

Μία τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή, ελεγχόμενη μελέτη ολοκληρώθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αζολο-ευαίσθητη καντιντίαση του στοματοφάρυγγα (οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν απομονωμένο *C. albicans* στην προ της θεραπείας κατάσταση). Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό κλινικής επιτυχίας (οριζόμενο ως θεραπεία ή βελτίωση) μετά από 14 ημέρες θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης ή φλουκοναζόλης (και η ποσακοναζόλη και η φλουκοναζόλη χορηγήθηκαν ως ακολούθως: 100 mg δύο φορές την ημέρα για 1 ημέρα ακολουθούμενα από 100

mg μία φορά την ημέρα για 13 ημέρες).

Τα κλινικά ποσοστά ανταπόκρισης της παραπάνω μελέτης φαίνονται παρακάτω στον Πίνακα 4. Η ποσακοναζόλη φάνηκε να μην είναι κατώτερη της φλουκοναζόλης για τα ποσοστά κλινικής επιτυχίας την Ημέρα 14 καθώς και 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πίνακας 4. Ποσοστά κλινικής επιτυχίας στην Καντιντίαση του Στοματοφάρυγγα

| Τελικό σημείο | Ποσακοναζόλη | Φλουκοναζόλη |
|--|------------------|---------------------|
| Ποσοστό κλινικής επιτυχίας την Ημέρα 14 | 91,7 % (155/169) | 92,5 % (148/160) |
| Ποσοστό κλινικής επιτυχίας 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας | 68,5 % (98/143) | 61,8 % (84/136) |

Το ποσοστό κλινικής επιτυχίας ορίστηκε ως ο αριθμός των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν ως έχουσες κλινική ανταπόκριση (θεραπεία ή βελτίωση) διαιρεμένος δια του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων των κατάλληλων προς ανάλυση.

Προφύλαξη εκ Διηθητικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων (ΔΜΛ) (Μελέτες 316 και 1899)

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

Η Μελέτη 316 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές την ημέρα) 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 σε 16 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση όπως καθορίστηκε από μία ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η επίπτωση των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (πρώτη έως τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος + 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 αρχή της μελέτης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80 ημέρες για την ποσακοναζόλη και 77 ημέρες για τη φλουκοναζόλη.

Η Μελέτη 1899 ήταν μία τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (200 mg τρεις φορές την ημέρα) έναντι εναιωρήματος φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) ή πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα) σε ουδετεροπενικούς ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ όπως καθορίστηκε από μία ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών ΔΜΛ στις 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση. Νέα διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ήταν η πιο συχνή υποκείμενη κατάσταση (435/602, [72 %]). 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 5 και 6 για τα αποτελέσματα από τις δύο μελέτες. Υπήρχαν λιγότερες νεοεμφανιζόμενες λοιμώξεις από *Aspergillus* σε ασθενείς που ελάμβαναν προφύλαξη με ποσακοναζόλη όταν έγινε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες στην προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

| Μελέτη | Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης | Έλεγχος ^a | Τιμή-P |
|---|--------------------------------|----------------------|--------|
| Αναλογία (%) των ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές ΔΜΛ | | | |
| Περίοδος θεραπείας ^b | | | |
| 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 ^δ | 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 μέχρι την τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες, στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση στην τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση, στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα της αρχικής κατάστασης μέχρι 111 ημέρες μετά την αρχική κατάσταση.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Πίνακας 6. Αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες στην Προφύλαξη από Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις

| Μελέτη | Πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης | Έλεγχος ^α |
|--|--------------------------------|----------------------|
| Αναλογία (%) των ασθενών με αποδεδειγμένη/πιθανή Ασπεργύλλωση | | |
| 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 ^δ | 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 μέχρι την τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες, στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση στην τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες.

γ: Στη 1899, αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση, στην 316 ήταν η περίοδος από την ημέρα της αρχικής κατάστασης μέχρι 111 ημέρες μετά την αρχική κατάσταση.

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεκαέξι ασθενείς ηλικίας 8-17 ετών έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 800 mg/ημέρα σε μία μελέτη για διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (Μελέτη 0041). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σε 16 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας φαίνεται να είναι παρόμοιο σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.

Επιπλέον, δώδεκα ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών έλαβαν πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης 600

mg/ημέρα για προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (Μελέτες 316 και 1899). Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ηλικίας < 18 ετών φαίνεται παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 10 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το φαρμακοκινητικό προφίλ φαίνεται να είναι παρόμοιο σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών. Σε μία μελέτη (Μελέτη 03579) εκ των 136 ουδετεροπενικών παιδιατρικών ασθενών 11 μηνών-17 ετών που έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης σε δόσεις έως 18 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε τρεις ημερήσιες δόσεις (TID), περίπου 50 % πέτυχε τον προκαθορισμένο στόχο (Ημέρα 7 C_{av} μεταξύ 500 ng/ml-2.500 ng/ml) (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αξιολόγηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πολλαπλά, συμβατά σε χρόνο ΗΚΓ που συλλέχθηκαν σε μία περίοδο 12 ωρών ελήφθησαν πριν και κατά τη διάρκεια χορήγησης πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης (400 mg δύο φορές την ημέρα με γεύματα υψηλά σε λιπαρά) από 173 υγιείς άρρενες και θήλειες εθελοντές ηλικίας 18 έως 85 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές αλλαγές από το σημείο αναφοράς στο μέσο διάστημα QTc (Fridericia).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ποσακοναζόλη απορροφάται με ένα διάμεσο t_{max} 3 ωρών (σιτισμένοι ασθενείς). Η φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης είναι γραμμική κατόπιν εφάπαξ και πολλαπλής χορήγησης δόσης έως 800 mg όταν λαμβάνεται με γεύμα υψηλό σε λιπαρά. Δεν παρατηρήθηκαν περαιτέρω αυξήσεις στην έκθεση όταν χορηγήθηκαν δόσεις άνω των 800 mg την ημέρα σε ασθενείς και σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση νηστείας, η AUC αυξήθηκε λιγότερο απ' ότι αναλογεί σε δόση άνω των 200 mg. Σε υγιείς νηστεύοντες εθελοντές, διαίρεση της ολικής ημερήσιας δόσης (800 mg) σε 200 mg τέσσερις φορές την ημέρα συγκρινόμενη με 400 mg δύο φορές την ημέρα, έδειξε να αυξάνει την έκθεση σε ποσακοναζόλη κατά 2,6 φορές.

Επίδραση της τροφής στην από του στόματος απορρόφηση σε υγιείς εθελοντές

Η απορρόφηση της ποσακοναζόλης αυξήθηκε σημαντικά όταν 400 mg ποσακοναζόλης (εφάπαξ ημερησίως) χορηγήθηκαν κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την κατανάλωση ενός γεύματος υψηλού σε λιπαρά (~ 50 γραμμάρια λίπους) συγκριτικά με τη χορήγηση πριν από το γεύμα, με τις C_{max} και AUC να αυξάνονται κατά περίπου 330 % και 360 %, αντιστοίχως. Η AUC της ποσακοναζόλης είναι: 4 φορές μεγαλύτερη όταν χορηγείται με ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά (~ 50 γραμμάρια λίπους) και περίπου 2,6 φορές μεγαλύτερη όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια ενός γεύματος ή συμπληρώματος διατροφής χωρίς λιπαρά (14 γραμμάρια λίπους) συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Κατανομή

Η ποσακοναζόλη απορροφάται αργά και αποβάλλεται αργά με ένα μεγάλο εμφανή όγκο κατανομής (1.774 λίτρα) και δεσμεύεται ισχυρά από πρωτεΐνες (> 98 %), κυρίως με την αλβουμίνη ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η ποσακοναζόλη δεν έχει κάποιους κύριους κυκλοφορούντες μεταβολίτες και οι συγκεντρώσεις της είναι απίθανο να μεταβληθούν από αναστολείς των ενζύμων του CYP450. Από τους κυκλοφορούντες μεταβολίτες, η πλειοψηφία είναι συζευγμένα γλυκουρονίδια της ποσακοναζόλης με μικρές μόνο παρατηρούμενες ποσότητες οξειδωτικών μεταβολιτών (επαγόμενοι από το CYP450). Οι αποβληθέντες μεταβολίτες στα ούρα και τα κόπρανα αντιστοιχούν περίπου στο 17 % της χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης δόσης.

Αποβολή

Η ποσακοναζόλη αποβάλλεται αργά με ένα μέσο χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) 35 ωρών (εύρος 20 έως 66 ώρες). Μετά τη χορήγηση ¹⁴C-ποσακοναζόλης, η ραδιενέργεια ανακτήθηκε κυρίως από τα κόπρανα (77 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης) με το βασικό συστατικό να είναι μητρικό συστατικό (66 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης). Η κάθαρση νεφρών είναι μία δευτερεύουσα οδός αποβολής, με 14 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης να αποβάλλεται στα ούρα (< 0,2 % της ραδιοεπισημασμένης δόσης είναι μητρικό συστατικό). Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 7 έως 10 ημέρες χορήγησης πολλαπλής δόσης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιά (< 18 ετών)

Έπειτα από χορήγηση 800 mg ανά ημέρα της ποσακοναζόλης 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 παρόμοια με τις συγκεντρώσεις από 194 ασθενείς ηλικίας 18 - 64 ετών (817 ng/mL). Παρομοίως, στις μελέτες προφύλαξης, η μέση συγκέντρωση ποσακοναζόλης (C_{av}) στη μέση σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ δέκα εφήβων (ηλικίας 13-17 ετών) με τη C_{av} που επετεύχθη σε ενήλικες (ηλικίας \geq 18 ετών). Σε μία μελέτη 136 ουδετεροπενικών παιδιατρικών ασθενών 11 μηνών-17 ετών που έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποσακοναζόλης σε δόσεις έως 18 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε τρεις ημερήσιες δόσεις (TID), περίπου 50 % πέτυχε τον προκαθορισμένο στόχο (Ημέρα 7 C_{av} μεταξύ 500 ng/ml-2.500 ng/ml). Γενικά, η έκθεση έτεινε να είναι υψηλότερη σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (7 έως <18 ετών) από ότι σε νεότερους (2 έως <7 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

Ηλικιωμένοι

Μία αύξηση στη C_{max} (26 %) και στην AUC (29 %) παρατηρήθηκε στα ηλικιωμένα άτομα (24 άτομα ηλικίας \geq 65 ετών) συγκριτικά με τα νεότερα άτομα (24 άτομα ηλικίας 18 - 45 ετών). Ωστόσο, στις μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης μεταξύ των νεαρών και ηλικιωμένων ασθενών ήταν παρόμοιο.

Φυλή

Υπήρξε μία μικρή μείωση (16 %) στην AUC και τη C_{max} του πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης στα Μαύρα άτομα συγκριτικά με τα Καυκάσια άτομα. Ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας της ποσακοναζόλης ανάμεσα στα Μαύρα και τα Καυκάσια άτομα ήταν παρόμοιο.

Σωματικό βάρος

Το πληθυσμιακό φαρμακοκινητικό μοντέλο του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και των δισκίων ποσακοναζόλης υποδηλώνει ότι η κάθαρση της ποσακοναζόλης σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Σε ασθενείς > 120 kg, η C_{av} μειώνεται κατά 25 % και σε ασθενείς < 50 kg, η C_{av} αυξάνεται 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 υπήρχε επίδραση ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) 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 m²), η AUC της ποσακοναζόλης ήταν ισχυρά μεταβλητή [> 96 % CV (συντελεστής μεταβλητότητας)] συγκριτικά με άλλες νεφρικές ομάδες [< 40 % CV].

Ωστόσο, καθώς η ποσακοναζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά από τα νεφρά, δεν αναμένεται επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποσακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η ποσακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μία εφάπαξ από στόματος δόση 400 mg πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης σε ασθενείς με ελαφρά (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 συγκριτικά με αυτή για αντίστοιχα άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν προσδιορίστηκαν μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις και δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι υπάρχει μία μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση στη 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 ελαφρά προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά συνιστάται προσοχή λόγω του ενδεχομένου για υψηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

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 επίμυες και σκύλους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από αυτές που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Νευρωνική φωσφολιπιδίωση εμφανίστηκε σε σκύλους που έλαβαν δόσεις για ≥ 3 μήνες σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις από αυτές που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Αυτό το εύρημα δεν εμφανίστηκε σε πιθήκους που έλαβαν φάρμακο 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 αυτές που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά.

Πνευμονική φωσφολιπιδίωση που είχε ως αποτέλεσμα διαστολή και απόφραξη των κυψελίδων παρατηρήθηκε στη διητή μελέτη σε επίμυες. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικά μιας προοπτικής για λειτουργικές μεταβολές σε ανθρώπους.

Δεν εμφανίστηκαν επιδράσεις στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων QT και QTc, σε μία φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 4,6-φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Ηχοκαρδιογραφία δεν αποκάλυψε ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας αντιστάθμισης σε μία φαρμακολογική μελέτη ασφάλειας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες σε συστηματική έκθεση 1,4-φορές μεγαλύτερη από αυτή που επιτεύχθηκε θεραπευτικά. Αυξημένες συστολικές και αρτηριακές πιέσεις αίματος (έως 29 mm-Hg) εμφανίστηκαν σε επίμυες και πιθήκους σε συστηματικές εκθέσεις 1,4-φορές και 4,6-φορές μεγαλύτερες, αντιστοίχως, από αυτές που επιτεύχθηκαν με τις θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Μελέτες αναπαραγωγής, περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης διεξήχθησαν σε επίμυες. Σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές που ελήφθησαν 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 αυτές που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις.

Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, αυτές οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή θεωρήθηκαν ότι οφείλονται σε μία επίδραση στη στεροειδογένεση σχετιζόμενη με τη θεραπεία.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυαιθυλενογλυκόλη γλυκερόλη υδροξυστεαρική

Νάτριο κιτρικό διυδρικό

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό

Σιμεθικόνης γαλάκτωμα [περιέχει πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο, εστέρα τριστεατικής σορβιτάνης πολυαιθυλενογλυκόλης, μεθυλοκυτταρίνη, πυριτίου οξειδίου πήγμα, πολυαιθυλενογλυκόλης στεατικό εστέρα, σορβικό οξύ (E200), βενζοϊκό οξύ (E210) και θεικό οξύ (E513)]

Ξανθάνης κόμμι (E415)

Νάτριο βενζοϊκό (E211)

Γλυκόζη υγρή

Γλυκερόλη (E422)

Τιτάνιου διοξείδιο (E171)

Βελτιωτικό γεύσης φράουλα (περιέχει προπυλενογλυκόλη)

Ύδωρ κεκαθαρμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 30 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η κύρια συσκευασία είναι μια καστανόχροη γυάλινη φιάλη (τύπου III) κλεισμένη με πώμα από πολυπροπυλένιο με προστασία για παιδιά και με ένδειξη παραβίασης. Η γεμάτη και σφραγισμένη φιάλη συσκευάζεται σε κουτί μαζί με ένα κουτάλι από πολυστυρένιο με διαβαθμίσεις (2,5 mL και 5 mL) για τη διάθεση και χορήγηση του εναιωρήματος.

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/1/19/1380/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2019

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(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Wessling Hungary Kft.
Anonymus u 6
H-1045 Budapest
ΟΥΓΓΑΡΙΑ

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού 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

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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/EK 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 θα διεξαγάγει 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 AHCL 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα
ποσακοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL περιέχει 40 mg ποσακοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει γλυκόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα.
105 mL
Δοσομετρικό κουτάλι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.
Από στόματος 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 ποσακοναζόλης και τα δισκία ποσακοναζόλης ΔΕΝ είναι εναλλάξιμα.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Απορρίψτε μετά από 30 ημέρες από το άνοιγμα.
Ημερομηνία ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ 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/1/19/1380/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Posaconazole AHCL

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole AHCL 40 mg/mL πόσιμο εναιώρημα
ποσακοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL περιέχει 40 mg ποσακοναζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει γλυκόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα

105 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.

Από στόματος 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)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Απορρίψτε μετά από 30 ημέρες από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ 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.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1380/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Posaconazole AHCL 40 mg/mL πόσιμο ελαιώρημα 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 γι' 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 ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

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

Το Posaconazole AHCL 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 μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις.

Το Posaconazole AHCL μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων όταν άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα δεν έχουν δράσει ή έπρεπε να σταματήσετε να τα παίρνετε:

- 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* που 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 «μυκήτωμα» που 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* που 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.
- λοιμώξεις στην περιοχή του στόματος και του λαιμού (γνωστές ως «μυκωτικές στοματίτιδες») προκαλούμενες από μύκητες που καλούνται *Candida*, οι οποίες δεν είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί θεραπευτικά.

Το φάρμακο αυτό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας μυκητιασικής λοίμωξης, όπως:

- ασθενείς που έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της λήψης χημειοθεραπείας για «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ) ή «μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα» (ΜΔΣ)
- ασθενείς που λαμβάνουν «υψηλής δόσης ανοσοκατασταλτική θεραπεία» έπειτα από «μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων» (HSCT).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Posaconazole AHCL

Μην πάρετε το Posaconazole AHCL:

- 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 όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, ή μια «στατίνη» όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη ή η λοβαστατίνη.
- εάν μόλις έχετε αρχίσει να παίρνετε βενετοκλάξη ή η δόση βενετοκλάξης σας αυξάνεται αργά για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ).

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

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Posaconazole AHCL

- εάν είχατε αλλεργική αντίδραση σε κάποιο άλλο αντιμυκητιασικό φάρμακο, όπως η κετοκοναζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η βορικοναζόλη.
- εάν έχετε ή είχατε κάποτε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- εάν αναπτύξετε σοβαρή διάρροια ή έμετο, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου.
- εάν έχετε μη φυσιολογική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ) που φανερώνει ένα πρόβλημα που καλείται διάστημα παρατεταμένου QTc
- εάν έχετε αδυναμία του καρδιακού μυ ή καρδιακή ανεπάρκεια
- εάν έχετε πολύ βραδύ χτύπο της καρδιάς
- εάν έχετε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
- εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με τα επίπεδα καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα σας
- εάν 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 AHCL.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή διάρροια ή έμετο (αδιαθεσία) ενώ παίρνετε το Posaconazole AHCL, 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.

Παιδιά

Το Posaconazole AHCL δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 17 ετών και κάτω).

Άλλα φάρμακα και Posaconazole AHCL

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

Μην πάρετε το Posaconazole AHCL 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 του Tourette και της ψυχικής νόσου)
- αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών).

Το Posaconazole AHCL 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 όλυρας» όπως η εργοταμίνη ή η διυδροεργοταμίνη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ημικρανιών. Το Posaconazole AHCL 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 AHCL 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 που δεν πρέπει να λαμβάνονται ενόσω παίρνετε το Posaconazole AHCL. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που ενέχουν έναν κίνδυνο προβλημάτων ρυθμού που μπορεί να είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνονται με Posaconazole AHCL. Παρακαλείσθε να βεβαιωθείτε ότι ενημερώνετε το γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνετε (συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα).

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

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Posaconazole AHCL, μειώνοντας την ποσότητα του Posaconazole AHCL 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.
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν ή να προλάβουν κρίσεις, συμπεριλαμβανομένης της φαινοτοΐνης, της καρβαμαζεπίνης, της φαινοβαρβιτάλης ή της πριμιδόνης.
- εφαιβιρένζη και φοσαμπρεναβίρη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης με HIV.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα οξέα του στομάχου όπως η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη ή η ομεπραζόλη και παρόμοια φάρμακα που καλούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Το Posaconazole AHCL μπορεί πιθανά να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών ορισμένων άλλων φαρμάκων αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Τα

φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν:

- τη βινκριστίνη, τη βινβλαστίνη και άλλα «αλκαλοειδή της βίνκα» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία 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 AIDS και καλούνται αναστολείς πρωτεάσης (περιλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της αταζαναβίρης, οι οποίες χορηγούνται με ριτοναβίρη)
- τη μιδαζολάμη, την τριαζολάμη, την αλπραζολάμη ή άλλες «βενζοδιαζεπίνες» (χρησιμοποιούνται ως καταστολείς ή μυοχαλαρωτές)
- τη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη, τη νιφεδιπίνη, τη νισολδιπίνη ή άλλους «αναστολείς καναλιών ασβεστίου» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- τη διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- τη γλιπιζίδη ή άλλες «σουλφονουλουρίες» (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία 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 AHCL.

Το Posaconazole AHCL με τροφή και ποτό

Για τη βελτίωση της απορρόφησης της ποσακοναζόλης, θα πρέπει αυτή να λαμβάνεται, όποτε είναι δυνατό, κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το φαγητό ή ένα υγρό συμπλήρωμα διατροφής (βλ. παράγραφο 3 «Πώς να πάρετε το Posaconazole AHCL»). Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση του αλκοόλ στην ποσακοναζόλη.

Κύηση και θηλασμός

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

Μην πάρετε το Posaconazole AHCL 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 ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Posaconazole AHCL, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενόσω παίρνετε το Posaconazole AHCL. 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 AHCL, 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 AHCL περιέχει γλυκόζη

Το Posaconazole AHCL περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 mL εναιωρήματος. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 5 mL εναιωρήματος, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Posaconazole AHCL

Μην κάνετε εναλλαγή μεταξύ λήψης δισκίων ποσακοναζόλης και πόσιμου εναιωρήματος ποσακοναζόλης 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. Ο γιατρός σας θα παρακολουθήσει την ανταπόκριση και την κατάστασή σας για να καθορίσει για πόσο διάστημα χρειάζεται να σας δίνεται το Posaconazole AHCL και εάν απαιτούνται οποιεσδήποτε αλλαγές στην ημερήσια δόση σας.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τη συνιστώμενη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας η οποία εξαρτάται από τον τύπο της λοίμωξης που έχετε και μπορεί να προσαρμοσθεί ατομικά για εσάς από το γιατρό σας. Μην προσαρμόζετε τη δόση σας μόνοι σας προτού συμβουλευθείτε το γιατρό σας ή αλλάζετε το σχήμα θεραπείας σας.

Όποτε είναι δυνατό θα πρέπει να παίρνετε ποσακοναζόλη κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από φαγητό ή ένα υγρό συμπλήρωμα διατροφής.

| Ένδειξη | Συνιστώμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας |
|--|--|
| Θεραπεία ανθεκτικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων (Διηθητική ασπεργίλλωση, Φουζαρίωση, Χρωμοβλαστομυκητίαση/ Μυκήτωμα, Κοκκιδιοειδομυκητίαση) | Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (μία κουταλιά των 5 mL) χορηγούμενη τέσσερις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, εάν συσταθεί από το γιατρό σας, μπορείτε να πάρετε 400 mg (δύο κουταλιές των 5 mL) δύο φορές την ημέρα με την προϋπόθεση ότι μπορείτε να πάρετε και τις δύο δόσεις κατά τη διάρκεια ή μετά το φαγητό ή ένα υγρό συμπλήρωμα διατροφής. |
| Θεραπεία πρώτης φοράς της Μυκητιασικής Στοματίτιδας | Την πρώτη ημέρα της θεραπείας πάρτε 200 mg (μία κουταλιά των 5 mL) μία φορά. Μετά την πρώτη ημέρα, πάρτε 100 mg (2,5 mL) μία φορά την ημέρα. |
| Αποτροπή των σοβαρών Μυκητιασικών Λοιμώξεων | Πάρτε 200 mg (μία κουταλιά των 5 mL) τρεις φορές την ημέρα. |

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Posaconazole AHCL από την κανονική

Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να έχετε πάρει πολύ, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή τον επαγγελματία υγείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Posaconazole AHCL

Εάν παραλείψατε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν. Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση σας όπως είναι προγραμματισμένη.

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/την νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική αγωγή:

- ναυτία ή έμετο (τάση ή εκδήλωση εμέτου), 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 κοιλιακή 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 φουσκώματος
- 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 αίματος ή παρατεταμένη αιμορραγία
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και απολέπιση δέρματος
- νοητικά προβλήματα όπως να ακούτε φωνές ή να βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν
- λιποθυμία
- ύπαρξη προβλημάτων σκέψης ή ομιλίας, ύπαρξη σπασμωδικών κινήσεων, κυρίως 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 πνευμόνες 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 στο δέρμα (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 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 τη λήψη του Posaconazole AHCL.

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/την 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 που αναγράφεται στο Παράρτημα V. 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 AHCL

- 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 επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Εάν έχετε κάποιο εναιώρημα που έχει παραμείνει στη φιάλη περισσότερο από 30 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Επιστρέψτε τη φιάλη που περιέχει το όποιο εναπομείναν εναιώρημα στο φαρμακοποιό σας.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. 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 AHCL

Η δραστική ουσία είναι η ποσακοναζόλη. Κάθε χιλιοστόλιτρο του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 χιλιοστόγραμμα ποσακοναζόλης.

Τα άλλα συστατικά στο εναιώρημα είναι πολυαιθυλενογλυκόλη γλυκερόλη υδροξυστεαρική, νάτριο κιτρικό διυδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, σιμεθικόνης γαλάκτωμα [περιέχει πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο, εστέρα τριστεατικής σορβιτάνης πολυθαιθυλενογλυκόλης, μεθυλοκυτταρίνη, πυριτίου οξειδίου πήγμα, πολυαιθυλενογλυκόλης στεατικό εστέρα, σορβικό οξύ (E200), βενζοϊκό οξύ (E210) και θειικό οξύ (E513)], ξανθάνης κόμμι (E415), νάτριο βενζοϊκό (E211), γλυκόζη υγρή, γλυκερόλη (E422), τιτανίου διοξείδιο (E171), βελτιωτικό γεύσης φράουλα (περιέχει προπυλενογλυκόλη) και ύδωρ κεκαθαμένο.

Εμφάνιση του Posaconazole AHCL και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Posaconazole AHCL είναι ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα που ρέει ελεύθερα, συσκευασμένο σε καστανόχροη γυάλινη φιάλη. Με κάθε φιάλη παρέχεται ένα δοσομετρικό κουτάλι για να μετρώνται οι δόσεις 2,5 και 5 mL του πόσιμου εναιωρήματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Wessling Hungary Kft.

Anonymus u 6
H-1045 Budapest
Ουγγαρία

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

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

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>.