

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ų) poveikis žinomas:

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta ir balkšva laisvai tekanti suspensija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Posaconazole AHCL geriamoji suspensija skirta gydyti suaugusiuosius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 5.1 skyrių):

- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia liga arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia arba netoleruoja amfotericino B;
- pacientas serga itrakonazolui atsparia chromoblastomikoze ar micetoma arba netoleruoja itrakonazolo;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- burnos ir ryklės kandidoze, kaip pirmaeilis gydymas pacientų, kurie serga sunkia liga arba kurių sutrikęs imunitetas ir manoma, kad jų organizmas silpnai reaguos į įprastinį gydymą.

Atsparumu vadinama būklė, kai ne trumpiau kaip 7 dienas vartojant gydomąją vaistinių preparatų nuo grybelių dozę, infekcinė liga progresuoja arba paciento būklė negerėja.

Posaconazole AHCL geriamoji suspensija skiriama ir grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai tokiems pacientams:

- Pacientams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (AML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukianti chemoterapija, kuri, kaip manoma, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- Pacientams, kuriems po hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HSCT), siekiant išvengti persodinto audinio atmetimo reakcijos, taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų pradėti gydytojas, turintis grybelių sukeltų infekcinių ligų gydymo arba pacientų, kuriems yra didelė rizika ir kuriems pozakonazolas skiriamas vartoti profilaktiškai, palaikomojo gydymo patirties.

Pozakonazolo tablečių nekeičiamumas su Posaconazole AHCLgeriamąja suspensija

Tablečių ir geriamosios suspensijos keisti vienos kita negalima, kadangi skiriasi šių dviejų farmacinių formų dozavimo dažnis, vartojimas valgio metu ir pasiekama vaistinio preparato koncentracija kraujo plazmoje. Taigi, laikykitės kiekvienai farmacinei formai nustatytų rekomenduojamų dozių.

Dozavimas

Posaconazole AHCL taip pat yra tiekiamas 100 mg skrandyje neirių tablečių ir 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui forma. Posaconazole AHCL tabletės yra geresnė farmacinė forma norint optimizuoti pozakonazolo koncentraciją plazmoje ir įprastai sąlygoja didesnę vaisto koncentraciją plazmoje, negu Posaconazole AHCL geriamoji suspensija.

Rekomenduojamą dozę žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė priklauso nuo indikacijos

Indikacija	Dozė ir gydymo trukmė (žr. 5.2 skyrių)
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII)/Pacientai, kuriems diagnozuota GII ir kurie netoleruoja gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	200 mg (5 ml) keturis kartus per parą. Arba, pacientai, kurie toleruoja maistą ar maisto papildus, gali vartoti 400 mg (10 ml) du kartus per parą su maistu arba iš karto po valgio ar maisto papildų vartojimo. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir organizmo reakcijos.
Burnos ir ryklės kandidozė	Pirmą dieną – įsotinama 200 mg (5 ml) dozė vieną kartą per parą, tada 13 dienų po 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per parą. Kad sustiprėtų geriamojo vaistinio preparato absorbcija ir būtų užtikrintas pakankamas vaistinio preparato poveikis, kiekvieną Posaconazole AHCLdozę reikia vartoti kartu su maistu arba iš karto po valgio, o pacientams, kurie netoleruoja maisto, reikia vartoti kartu su maisto papildais ar iš karto po jų vartojimo.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	200 mg (5 ml) tris kartus per parą. Kad sustiprėtų geriamojo vaistinio preparato absorbcija ir būtų užtikrintas pakankamas vaistinio preparato poveikis, kiekvieną Posaconazole AHCL dozę reikia vartoti kartu su maistu arba iš karto po valgio; pacientams, kurie netoleruoja maisto, reikia vartoti kartu su maisto papildais ar iš karto po jų vartojimo. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ir imunosupresinio gydymo. Pacientams, kurie serga ūmine mielogenine leukemija ar mielodisplaziniu sindromu, profilaktiką Posaconazole AHCL reikia pradėti keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis padidėja virš 500 ląstelių/mm ³ .

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikos neveiks, taigi, dozės rekomenduojama nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Riboti duomenys apie kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant C klasės lėtinę kepenų ligą pagal Child-Pugh klasifikaciją) įtaką pozakonazolo farmakokinetikai rodo ekspozicijos kraujo plazmoje padidėjimas, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali, tačiau dėl to koreguoti vaisto dozės nebūtina (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Rekomenduojama gydyti atsargiai dėl galimo ekspozicijos kraujo plazmoje

padidėjimo.

Vaikų populiacija

Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia gerai supurtyti. Buteliukus, kuriuose matomos bet kokios nuosėdos, reikia kruopščiai purtyti ne trumpiau kaip 10 sekundžių.

Rinkoje yra kitų farmacinių formų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pozakonazolo, skirtų pirminiam invazinės aspergilozės gydymui.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu medžiagų, kurios metabolizuojamos CYP3A4 fermentų, pavyzdžiui, terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino ar chinidino, nes gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje ir pailgėti QTc intervalas bei retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartojimas kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais simvastatinu, lovastatinu ir atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su venetoklaksu gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje ir dozės didinimo laikotarpiu lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Duomenų apie pozakonazolo ir kitų azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų kryžminės padidėjusio jautrumo reakcijas nėra. Pacientams, kurių jautrumas kitiems azolams padidėjęs, pozakonazolo skiriama atsargiai.

Toksinis poveikis kepenims

Asmenims, gydomiems pozakonazolu, pasireiškė kepenų sutrikimų (pvz., mažai arba vidutiniškai padidėjo ALT, AST, šarminės fosfatazės, bendroji bilirubino koncentracijos ir (arba) pasireiškė hepatito klinikiniai simptomai). Paprastai, nutraukus gydymą, padidėję kepenų funkcijos rodikliai grįžta į buvusius, o kartais jie normalizuojasi ir nenutraukus gydymo. Retais atvejais nustatoma dar sunkesnių, pasibaigiančiu mirtimi, kepenų sutrikimų.

Dėl nepakankamos klinikinės patirties ir galimos didesnės pozakonazolo koncentracijos pacientų, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, kraujo plazmoje, tokiems pacientams pozakonazolo reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos stebėseną

Kepenų veiklos tyrimų rodmenys turi būti vertinami gydymo pozakonazolu pradžioje bei gydymo kurso metu.

Pacientus, kuriems gydymo pozakonazolu metu sutrinka kepenų funkcijos rodikliai, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnis kepenų pažeidimas. Reikia atlikti laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus

(ypač kepenų fermentų ir bilirubino). Pozakonazolo vartojimą reikia nutraukti, jeigu atsiranda atitinkamų klinikinių požymių ir simptomų, rodančių, kad kepenų liga vystosi.

QTc pailgėjimas

Kai kurie azolai yra siejami su QTc intervalo pailgėjimu. Pozakonazolo draudžiama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 fermentų substratai, ir apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QTc intervalą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Pozakonazolo atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra pro-aritminių būklių:

- įgimtas ar įgytas QTc pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač jeigu yra širdies nepakankamumas;
- sinusinė bradikardija;
- yra simptominė aritmija;
- kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QTc intervalą (kitų nei išvardyta 4.3 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą ir gydant pozakonazolu, būtina tikrinti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyrą ir koreguoti sutrikimus.

Vaistų sąveika

Pozakonazolas yra CYP3A4 inhibitorius, kurį kartu su kitais CYP3A4 fermentų metabolizuojamais medikamentais derėtų vartoti tik esant tam tikroms specifinėms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

Midazolamas ir kiti benzodiazepinai

Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo ar galimo kvėpavimo slopinimo pavojus, pozakonazolą kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), galima skirti tik jeigu tai neabejotinai būtina. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų koreguoti CYP3A4 metabolizuojamo benzodiazepino dozės (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis vinkristino poveikis

Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta toksinio poveikio nervų sistemai atvejų ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant traukulius, periferinę neuropatiją, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą ir paralyžinį žarnų nepraeinamumą. Pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių (žr. 4.5 skyrių).

Toksinis venetoklakso poveikis

Vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, įskaitant pozakonazolą, kartu su CYP3A4 substratu venetoklakso, gali padidėti toksinio venetoklakso poveikio tikimybė, įskaitant riziką pasireikšti navikų irimo sindromui ir neutropenijai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Išsamios rekomendacijos pateikiamos venetoklakso PCS.

Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas), efavirenasas ir cimetidinas

Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimas

Duomenų apie farmakokinetiką pacientų organizme, kuriems yra stiprus virškinimo trakto sutrikimas (pavyzdžiui, sunkus viduriavimas), yra nedaug. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems pasireiškia

sunkus viduriavimas arba vėmimas, dėl galimo grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkio.

Pagalbinės medžiagos

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

5 ml šio vaistinio preparato yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis pozakonazolui

Pozakonazolas metabolizuojamas uridindifosfato (UDF) gliukurizacijos būdu (2 fazės fermentai) ir yra p-glikoproteino (P-gp) ištekėjimo *in vitro* substratas. Taigi, tokio metabolizmo inhibitoriai (pvz., verapamilis, ciklosporinas, kvinidinas, klaritromicinas, eritromicinas, kt.) ar fermentus sužadinantys vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių, kt.) gali atitinkamai padidinti ar sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje.

Rifabutinas

Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} (didžiausią koncentraciją plazmoje) ir AUC (plotą po koncentracijų kreive) atitinkamai iki 57 % ir 51 %. Pozakonazolo kartu su rifabutinu ir panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu) nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką. Taip pat žiūrėkite į toliau pateiktą pozakonazolo poveikį į rifabutino koncentraciją plazmoje.

Efavirenzas

Efavirenzas (400 mg vieną kartą per parą vartota dozė) pozakonazolo C_{max} ir AUC sumažino atitinkamai 45 % ir 50 %. Kartu vartoti pozakonazolo ir efavirenzo reikia vengti, nebent gydomasis poveikis pacientui viršija riziką.

Fosamprenaviras

Vartojant fosamprenavirą kartu su pozakonazolu gali sumažėti pozakonazolo koncentracija plazmoje. Jeigu šiuos vaistinius preparatus būtina vartoti kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio. Kartotinių fosamprenavirą dozių (po 700 mg du kartus per parą 10 dienų) vartojimas sumažino pozakonazolo geriamosios suspensijos (1-ąją parą vartojus 200 mg, 2-ąją parą vartojus du kartus po 200 mg, o po to 8 dienas vartojus po 400 mg du kartus per parą dozėmis) C_{max} ir AUC, atitinkamai, 21 % ir 23 %. Pozakonazolo poveikis fosamprenavirą koncentracijai, fosamprenavirą vartojant kartu su ritonaviru, nėra žinomas.

Fenitoinas

Fenitoinas (200 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} ir AUC atitinkamai 41 % ir 50 %. Pozakonazolo kartu su fenitoinu ir panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, primidonu) nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką.

H₂ receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai

Kartu vartojamas cimetidinas (400 mg du kartus per parą) sukėlė antrinę pozakonazolo koncentracijos plazmoje (C_{max} ir AUC) sumažėjimą 39 %, nes sumažėjo jo absorbcija. Jei yra galimybė, reikia vengti pozakonazolo vartoti kartu su H₂ receptorių antagonistais. Taip pat, vartojant 400 mg pozakonazolo su ezomeprazolu (40 mg kartą per parą), vidutinis C_{max} ir AUC atitinkamai sumažėjo 46 % ir 32 % palyginti su atitinkamais rodikliais vartojus vien tik 400 mg pozakonazolo. Jei įmanoma, reikia vengti pozakonazolo vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais.

Maistas

Pozakonazolo absorbciją žymiai padidina maisto vartojimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Jei pozakonazolo vartojama kartu su CYP3A4 substratais, jų ekspozicija gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Patariama atsargiai skirti kartu pozakonazolą ir į veną vartojamus CYP3A4 substratus, be to gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę. Jei pozakonazolo yra skiriamas derinyje su geriamais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepageidaujamos reakcijos, reikia atidžiai stebėti CYP3A4 substratų plazmos koncentraciją ir (arba) nepageidaujamas reakcijas, ir, prireikus, koreguoti dozę. Keli sąveikos tyrimai buvo atlikti su sveikais savanoriais: jų organizme pozakonazolo ekspozicija buvo didesnė nei tokią pačią dozę vartojusių pacientų organizme. Pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratams pacientų organizme gali būti kiek mažesnis negu nustatytas sveikų savanorių organizme, be to, tikėtina, kad įvairiems pacientams jis skirsis, kadangi pacientų organizme pozakonazolo ekspozicija svyruoja. Kartu vartojamo pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje gali svyruoti ir tam pačiam pacientui, nebent pozakonazolo vartojama labai standartizuotai maisto atžvilgiu, kadangi maisto poveikis pozakonazolo ekspozicijai yra didelis (žr. 5.2 skyrių).

Terfenadinas, astemizolas, cisapridas, pimozidas, halofantrinas ir chinidinas (CYP3A4 substratai)
Pozakonazolą vartoti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu draudžiama. Minėtus vaistinius preparatus vartojant kartu, gali padidėti jų koncentracijos plazmoje, pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti torsades de pointes (žr. 4.3 skyrių).

Skalsių alkaloidai

Pozakonazolas gali didinti skalsių alkaloidų (ergotamino ir dihidroergotamino) koncentraciją plazmoje ir sukelti ergotizmą. Pozakonazolą vartoti kartu su skalsių alkaloidais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-CoA (hidroksimetilgliutarilkofermento A) reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)

Manoma, kad pozakonazolas gali žymiai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, metabolizuojamų CYP3A4 fermentų, koncentraciją plazmoje. Gydydamą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais derėtų nutraukti gydymo pozakonazolu metu, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas susijęs su rabdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

Vinka alkaloidai

Daugelis vinka alkaloidų (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) yra CYP3A4 fermentų substratai. Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta sunkių nepageidajamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Vartojant pozakonazolo gali padidėti vinka alkaloidų koncentracijos plazmoje ir dėl to gali pasireikšti toksinis poveikis nervų sistemai ir kitų sunkių nepageidajamų reakcijų. Todėl pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių.

Rifabutinas

Pozakonazolas padidino rifabutino C_{max} ir AUC atitinkamai 31 % ir 72 %. Pozakonazolo kartu su rifabutinu nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką (taip pat žiūrėkite į pirmiau pateiktą rifabutino poveikį į pozakonazolo koncentraciją plazmoje). Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, rekomenduojama tirti kraują ir stebėti, ar nėra nepageidajamų reakcijų, susijusių su padidėjusia rifabutino koncentracija (pvz., uveitas).

Sirolimuzas

Sveikiems savanoriams vartojant kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (400 mg du kartus per parą 16 dienų), sirolimuzo (vieną kartą pavartojus 2 mg dozę) C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzo poveikiui paciento organizme nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus permainingas, nes pozakonazolo ekspozicija skirtingų pacientų organizme svyruoja. Kartu vartoti pozakonazolo ir sirolimuzo

nerekomenduojama: jei tik įmanoma, tokio derinio reikia neskirti. Jei manoma, kad minėtų preparatų kartu vartoti būtina, gydymo pozakonazolu pradžioje sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradedant gydymą pozakonazolu, abiejų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, atitinkamai koreguojant sirolimuzo dozę. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo koncentracijos, prieš skiriant kitą vaisto dozę, ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydymosi koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija, gali tapti subterapine. Būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, būtų ties viršutine įprastinės terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus ir laboratorinių tyrimų bei audinių biopsijos tyrimo duomenis.

Ciklosporinas

Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartoja pastovią ciklosporino dozę, 200 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos vieną kartą per parą dozė padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti jo dozę. Klinikinio veiksmingumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradedant gydyti pozakonazolu pacientą, jau vartojantį ciklosporiną, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Vartojant minėtus vaistinius preparatus kartu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai tikrinti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

Takrolimuzas

Pozakonazolas padidino takrolimuzo (vienos 0,05 mg/kg kūno svorio dozės) C_{max} ir AUC atitinkamai 121 % ir 358 %. Klinikinio veiksmingumo tyrimų metu nustatyta kliniškai reikšminga sąveika, dėl kurios pacientą reikėjo gydyti lignoninėje ir (arba) nutraukti pozakonazolo vartojimą. Jeigu pacientą, jau vartojantį takrolimuzą, pradedama gydyti pozakonazolu, takrolimuzo reikia sumažinti (pvz., iki maždaug trečdaliu pradinės dozės). Po to gydant pozakonazolu ir nutraukus jo vartojimą, reikia atidžiai tikrinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti jo dozę.

ŽIV proteazės inhibitoriai

Kadangi ŽIV proteazės inhibitoriai yra CYP3A4 substratai, tikėtina, kad pozakonazolas didins šių antiretrovirusinių preparatų koncentraciją plazmoje. 7 dienas sveikiems savanoriams vartoju su pozakonazolo geriamosios suspensijos (400 mg du kartus per parą) su atazanaviru (300 mg kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 2,6 karto ir 3,7 karto (nuo 1,2 iki 26 kartų). 7 dienas sveikiems savanoriams vartoju su pozakonazolo geriamosios suspensijos (400 mg du kartus per parą) su atazanaviru bei ritonaviru (atitinkamai 300 mg ir 100 mg kartą per parą), atazanaviro C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 1,5 karto ir 2,5 karto (nuo 0,9 iki 4,1 karto). Gydymo pozakonazolu pradėjimas, jau vartojant vien atazanaviro ar atazanaviro ir ritonaviro, buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Antiretrovirusinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, vartojant kartu su pozakonazolu, būtina dažnai stebėti, ar neatsiranda tokių antiretrovirusinių preparatų sukeliamų nepageidaujamų reakcijų ir toksinio poveikio.

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai

Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg dozė vartota kartą per parą 10 dienų) į veną vartoto midazolamo (0,05 mg/kg kūno svorio) ekspoziciją (AUC) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (200 mg du kartus per parą 7 dienas) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,3 karto ir 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,6 karto ir 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino atitinkamai 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (kai minėtų preparatų vartota kartu).

Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, pozakonazolo vartojant kartu su benzodiazepiniais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu,

alprazolamu), rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas)

Jeigu kartu vartojama pozakonazolo, rekomenduojama dažnai tikrinti, ar nėra su kalcio kanalų blokatoriais susijusių nepageidaujamų reakcijų ir jų toksinio poveikio. Gali tekti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

Digoksinas

Gydymas kitais azolais buvo susijęs su digoksino koncentracijos padidėjimu. Taigi pozakonazolas irgi gali didinti digoksino koncentraciją plazmoje ir, prieš pradėdant gydyti pozakonazolu ar nutraukus jo vartojimą, reikia tikrinti digoksino koncentraciją kraujyje.

Sulfonilurėjos dariniai

Glipizidą vartojant kartu su pozakonazolu, kai kurių sveikų savanorių kraujyje sumažėjo gliukozės koncentracija. Pacientams diabetikams rekomenduojama tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje.

All-trans retinoinė rūgštis (ATRA) arba tretinoinas

Kadangi ATRA metabolizuoja kepenų CYP450 fermentai, o ypač CYP3A4, skiriant kartu su pozakonazolu, kuris yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti tretinoino ekspozicija ir dėl to sustiprėti toksinis jo poveikis (ypatingai pasireikšti hiperkalcemija). Gydymo pozakonazolu laikotarpiu ir keletą dienų po gydymo pabaigos reikia stebėti kalcio koncentraciją serume ir prireikus apsvarstyti atitinkamai koreguoti tretinoino dozę.

Venetoklaksas

12 pacientų paskyrus 300 mg pozakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozę kartu su 50 mg arba 100 mg venetoklakso dozėmis 7 dienas bei lyginant su vien 400 mg venetoklakso dozių vartojimu nustatyta, kad venetoklakso C_{max} rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,9 karto, o AUC rodmuo padidėjo atitinkamai 1,9 karto ir 2,4 karto (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žiūrėkite venetoklakso PCS.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie pozakonazolo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Pozakonazolo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis motinai neabejotinai persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Pozakonazolas prasiskverbia į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar pozakonazolo prasiskverbia į motinos pieną, netirta. Jeigu pradėdama gydyti pozakonazolu, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Pozakonazolas, vartojamas žiurkių patinams iki 180 mg/kg (1,7 karto didesnė dozė už po 400 mg 2 kartus per parą vartojamą dozę, remiantis sveikų savanorių pusiausvyrine koncentracija kraujyje) arba žiurkių patelėms iki 45 mg/kg (2,2 karto didesnė dozė už po 400 mg 2 kartus per parą vartojamą dozę) doze, jų vaisingumo neveikė. Nėra klinikinės patirties, įvertinančios pozakonazolo poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kadangi, vartojant pozakonazolą, pasireiškė tam tikros nepageidaujamos reakcijos (pvz., galvos svaigimas, mieguistumas ir kt.), kurie gali veikti vairavimą (mechanizmų valdymą), todėl vaistinį preparatą vartoti reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, bei vaistiniam preparatui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šiuos sunkius nepageidaujamo poveikio reiškinius: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato registracijos*

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažni:	neutropenija
Nedažni:	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, blužnies infarktas
Reti:	hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, koaguliopatija, hemoragija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni:	alerginė reakcija
Reti:	padidėjusio jautrumo reakcija
Dažnis nežinomas:	pseudoaldosteronizmas
Endokrininiai sutrikimai	
Reti:	antinksčių nepakankamumas, gonadotropino kiekio kraujyje sumažėjimas, pseudoaldosteronizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija, sumažėjęs apetitas, hipokaliemija, hipomagnemija
Nedažni:	hiperglikemija, hipoglikemija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni:	nenormalūs sapnai, sumišimo būseną, miego sutrikimas
Reti:	psichozinis sutrikimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni:	parestezija, galvos svaigimas, mieguistumas, galvos skausmas, skonio pojūčio sutrikimas
Nedažni:	traukuliai, neuropatija, hipostezija, drebulys, afazija, nemiga
Reti:	insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, alpulys
Akių sutrikimai	
Nedažni:	neryškus matymas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas
Reti:	dvejinišasis akyse, akipločio ištrūkis
Ausų ir labirintų sutrikimai	

Reti:	klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai	
Nedažni:	ilgo QT intervalo sindromas [§] , pokyčiai elektrokardiogramoje [§] , palpitacijos, bardikardija, supraventrikulinės ekstrasistolės, tachikardija
Reti:	<i>torsade de pointes</i> , staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni:	hipertenzija
Nedažni:	hipotenzija, vaskulitas
Reti:	plaučių embolija, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni:	kosulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, pleuros skausmas, dažnas kvėpavimas
Reti:	plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni:	pykinimas
Dažni:	vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, burnos sausmė, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, nemalonus pojūtis išangėje
Nedažni:	pankreatitas, pilvo tempimas, žarnų uždegimas, nemalonus pojūtis epigastriume, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos edema
Reti:	kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Dažni:	kepenų funkcijos tyrimų rodiklių padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT padidėjimas)
Nedažni:	kepenų ląstelių pažeidimas, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas, cholestazė, toksinis poveikis kepenims, kepenų veiklos sutrikimas
Reti:	kepenų funkcijos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni:	išbėrimas, niežėjimas
Nedažni:	burnos išopėjimas, alopecija, dermatitas, paraudimas, petechijos
Reti:	Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni:	nugaros skausmas, sprando skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni:	ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
Reti:	inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūtis sutrikimai	
Nedažni:	mėnesinių sutrikimas
Reti:	krūtų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni:	karščiavimas, astenija, nuovargis
Nedažni:	edema, skausmas, šalčio krėtimas, negalavimas, nemalonus pojūtis krūtinėje, vaistinio preparato netoleravimas,

	nervingumas, gleivinės uždegimas
Reti:	liežuvio edema, veido edema
Tyrimai	
Nedažni:	vaistinių preparatų koncentracijos kraujyje pokyčiai, fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas, nenormalus krūtinės radiologinis tyrimas

* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui.

§ žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Pozakonazolo geriamosios suspensijos poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažaidos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems iki 1 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis per parą, nepasireiškė kitokių nepageidaujamų reakcijų, nei pacientams, vartojusiems mažesnes dozes. Nustatytas atsitiktinis perdozavimas pacientui, kuris pozakonazolo geriamosios suspensijos vartojo 3 dienas po 1 200 mg du kartus per parą. Tyrėjas nepageidaujamų reakcijų nenustatė.

Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinama. Nėra specialaus pozakonazolo perdozavimo gydymo. Gali būti taikomas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Triazolo ir tetrazolo dariniai sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai. ATC kodas: J02A C04.

Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14 α -demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio sintezės organizme etapą.

Mikrobiologija

Pozakonazolas *in vitro* veikė tokius mikroorganizmus: *Aspergillus* padermes (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* padermes (*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* ir *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys patvirtina, kad pozakonazolas veikia *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes, tačiau nepakanka klinikinių tyrimų duomenų pozakonazolo veiksmingumui prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui.

Toliau pateikiami turimi *in vitro* duomenys, tačiau jų klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėjimo tyrimo su > 3 000 klinikinėmis pelėsinų grybelių padermėmis, gautomis 2010-2018 metais, duomenimis 90 % ne *Aspergillus* tipo grybelių buvo nustatyta toliau nurodyta *in vitro* minimali slopinamoji koncentracija (MSK): *Mucorales* spp (n = 81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum* / *S. boydii* (n = 65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) – 0,5 mg/l ir *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) – 1 mg/l.

Atsparumas

Klinikoje iš pacientų organizmo buvo išskirtos padermės, kurių jautrumas pozakonazolui buvo sumažėjęs. Pagrindinis atsparumo atsiradimo mechanizmas – baltymo taikinio CYP51 fermento pasikeitimas.

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. *epidemiological Cut-off (ECOFF)*) *Aspergillus* spp.

Pozakonazolo *ECOFF* vertės, kuriomis natūrali populiacija išskiriama iš atsparumą įgijusių padermių, yra nustatytos taikant *EUCAST* metodologiją.

EUCAST ECOFF vertės:

- *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.

Duomenų nustatyti klinikinės ribinės reikšmės *Aspergillus* spp. šiuo metu nepakanka. Klinikinėms ribinėms vertėms *ECOFF* vertės nėra prilyginamos.

Ribinės vertės

Pozakonazolo *EUCAST* MSK ribinės vertės (jautrumas (S), atsparumas (R)):

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

Šiuo metu nepakanka duomenų nustatyti ribines vertes kitoms *Candida* rūšims.

Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniaisiais preparatais

Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti pozakonazolo ar kito vaistinio preparato veiksmingumo. Visgi iki šiol duomenų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydomąjį poveikį, nėra.

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Nustatytas ryšys tarp bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos ir MSK (AUC/MSK) bei gydymo pasekmių. Asmenų, užsikrėtusių *Aspergillus* infekcijos sukėlėjais, kritinis santykis buvo ~ 200. Tai labai svarbu, siekiant užtikrinti didžiausią vaistinio preparato koncentraciją plazmoje pacientams, užsikrėtusiems *Aspergillus* rūšies mikroorganizmais (rekomenduojamas dozavimo schemas ir apie maisto įtaką absorbcijai žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

Klinikinė patirtis

Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

Invazinė aspergiliozė

Tirtas pacientų, sergančių ligomis, kurias sukėlė amfotericinui B (įskaitant liposomines padermes) ar

itakonazolui atsparios padermės, arba pacientų, kurie netoleravo minėtų vaistinių preparatų nepalyginamojo pagalbinio gydymo tyrimo metu, gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija po 800 mg per parą, dozę vartojant per kelis kartus (tyrimas 0041). Klinikiniai rezultatai lyginti su lyginamosios išorinės kontrolinės grupės rezultatais, surinktais retrospektyviai peržiūrėjus medicininius įrašus. Išorinę kontrolinę grupę sudarė 86 pacientų, gavusių įprastinį gydymą (kaip nurodyta pirmiau), duomenys su tuo pačiu laiku gautais tais pačiais duomenimis pacientų, gydytų pozakonazolu. Daugeliu atvejų aspergiliozės sukėlėjas buvo atsparus ankstesniam gydymui ir pozakonazolo (88 %), ir išorinėje kontrolinėje grupėje (79 %).

Kaip matyti 3 lentelėje, sėkmingas atsakas (visiškai išnyko arba sumažėjo simptomai) gydymo pabaigoje gautas 42 % pacientų, gydytų pozakonazolu, palyginti su 26 % pacientų išorinėje kontrolinėje grupėje. Tačiau rezultatus lyginti su išorine kontrolės grupe reikia atsargiai, nes tyrimas nebuvo prospektyvinis, randomizuotas ar kontroliuojamas.

3 lentelė. Bendrasis pozakonazolo geriamosios suspensijos veiksmingumas, palyginti su išorine kontroline grupe, invazinės aspergiliozės gydymo pabaigoje

	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Išorinė kontrolinė grupė
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Padermės		
Patvirtinta mikologiniu tyrimu		
<i>Aspergillus</i> padermės 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 Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias padermes arba padermės nežinomas

Fusarium rūšys

11 iš 24 pacientų, kuriems buvo patvirtinta ar tikėtina fuzariozė, buvo sėkmingai gydomi 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 124 dienas, ilgiausiai - 212 dienų. Iš aštuoniolikos pacientų, kurie netoleravo ar turėjo atsparią infekciją amfotericinui B ar itakonazolui, septyni pacientai buvo priskirti reaguojantiems į gydymą.

Chromoblastomikozė ir micetoma

9 iš 11 pacientų buvo sėkmingai gydomi 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 268 dienas, ilgiausiai – 377 dienas. Penkiems iš šių pacientų chromoblastomikozę sukėlė *Fonsecaea pedrosoi*, o 4 buvo micetoma, dažniausiai sukelta *Madurella* padermių.

Kokcidioidomikozė

11 iš 16 pacientų buvo sėkmingai gydomi (gydymo pabaigoje visiškai išnyko arba sumažėjo prieš gydymą buvę simptomai ir požymiai) 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 296 dienas, ilgiausiai – 460 dienų.

Azolams jautrių mikroorganizmų sukeltos burnos ir ryklės kandidozės (BRK) gydymas

Klinikiniame atsiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atliktame, kontroliuojamajame tyrime dalyvavo ŽIV užsikrėtę pacientai, sergantys azolams jautrių mikroorganizmų sukelta burnos ir ryklės kandidoze (daugeliui tiriamųjų pacientų prieš tyrimą nustatyta vien *C. albicans*). Pirminis veiksmingumo kintamasis buvo atsako (pasveikimo ar būklės pagerėjimo) dažnumas po 14 dienų gydymo. Pacientai buvo gydomi pozakonazolo arba flukonazolo geriamąja suspensija (ir pozakonazolas, ir flukonazolas buvo vartojami taip: pirmą dieną – 100 mg du kartus per parą, po to 13 dienų po 100 mg vieną kartą per parą).

Minėto tyrimo metu nustatytas klinikinio atsako dažnis pateikiamas toliau 4 lentelėje.

Pagal klinikinio atsako dažnį 14-ąją dieną ir praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos, pozakonazolas ne

mažiau veiksmingas negu flukonazolas.

4 lentelė. Klinikinio atsako dažnis į burnos ir ryklės kandidozės gydymą

Vertinamoji baigtis	Pozakonazolas	Flukonazolas
Klinikinio atsako dažnumas 14 dieną	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinikinio atsako dažnumas praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinikinio atsako dažnis apibūdinamas atvejų, kai paciento organizmas reagavo į gydymą (pasveiko arba būklė pagerėjo), ir visų atvejų, kurie buvo tinkami tyrimui, santykiu.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)

Dvijuose klinikiniuose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose profilaktikos tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

316 klinikinio atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo kapsulėmis (400 mg vieną kartą per parą) pacientams, kuriems po alogeninių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo buvo persodinto audinio atmetimo reakcija (GVHD). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išorinių specialistų grupės aklu būdu nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas 16-tą savaitę po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas gydymo laikotarpiu (laikotarpiu nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo + 7 dienos). Daugeliui (377/600, [63 %]) tyrime dalyvavusių pacientų tyrimo pradžioje buvo 2 arba 3 sunkumo laipsnio ūminė arba išplitusi lėtinė (195/600, [32,5 %]) persodinto audinio atmetimo reakcija. Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 80 dienų, flukonazolu – 77 dienos.

1899 klinikinio atsitiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itrakonazolo geriamuoju tirpalu (200 mg du kartus per parą) pacientams, kuriems nustatyta neutropenija ir kuriems buvo taikoma ūminės mielogeninės leukemijos ar mielodisplazinio sindromo citotoksinė chemoterapija. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išorinių specialistų grupės aklu būdu nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas gydymo laikotarpiu. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia naujai diagnozuota liga buvo ūminė mieloidinė leukemija (435/602, [72 %]). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos protrūkis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis žr. 5 ir 6 lentelėje. Pacientams, profilaktiškai vartojusiems pozakonazolo, nustatyta mažiau *Aspergillus* padermės sukeltų infekcijų atvejų negu kontrolinės grupės pacientams.

5 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a	p-vertė
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama grybelių sukelta infekcinė liga santykis (%)			
Gydymo laikotarpiu^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Nustatytu laikotarpiu^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

- b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienas. 316 tyrime – laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienas.
- c: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime – laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.
- d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
- e: Visi buvo gydomi.

6 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a
Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama aspergiliozė santykis (%)		
Gydymo laikotarpiu ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Nustatytu laikotarpiu ^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

- a: FLU/ITZ (1899), FLU (316).
- b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienas. 316 tyrime – laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plius 7 dienas.
- c: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime – laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.
- d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.
- e: Visi gydomi.

1899 tyrimo duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl visų priežasčių buvo daug mažesnis [POS 49/304 (16 %), palyginti su FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Remiantis Kaplan ir Meier duomenimis, išgyvenamumo iki 100-tosios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė buvo daug didesnė pacientams, kurie vartojo pozakonazolą. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių (P = 0,0354) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių (P = 0,0209) atvejus.

316 tyrimo bendrasis mirtingumas grupėse buvo panašus (POS, 25 %, FLU, 28 %), visgi su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių atvejai buvo daug retesni POS grupėje (4/301), palyginti su FLU grupe (12/299, P = 0,0413).

Vaikų populiacija

Šešioliką 8-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos tyrimo metu buvo gydomi 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos doze per parą (Tyrimas 0041). Remiantis turimais duomenimis, šiems 16 vaikų ir paauglių vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į 18 metų ir vyresnių pacientų.

Be to, dvylika 13-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai vartojo 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę per parą (316 ir 1899 tyrimai). Šiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis, 10 iš šių vaikų ir paauglių vaistinio preparato farmakokinetinės savybės buvo panašios į vyresnių kaip 18 metų pacientų. Klinikinio tyrimo (Tyrimas 03579) metu iš 136 neutropenija sirgusių nuo 11 mėnesių iki 17 metų vaikų, gydytų pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis iki 18 mg/kg per parą, dozę suvartojant per tris kartus, maždaug 50 % buvo pasiektas iš anksto užsibrėžtas tikslas (vidutinė koncentracija (C_v) 7-ąją dieną buvo nuo 500 ng/ml iki 2500 ng/ml) (žr. 5.2 skyrių). Ar saugu ir veiksminga šiuo vaistiniu preparatu gydyti vaikus ir jaunesnius

kaip 18 metų paauglius, nenustatyta.

Elektrokardiogramos įvertinimas

173 sveikiems savanoriams nuo 18 iki 85 metų, vyrams ir moterims, prieš pradėdant vartoti pozakonazolo geriamąją suspensiją ir jos vartojimo metu (400 mg du kartus per parą valgant labai riebią maistą), daug kartų rašyta EKG (bendras laikas ilgesnis kaip 12 valandų). Kliniškai reikšmingų vidutinio QTc (Fridericia) intervalo pakitimo, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pozakonazolo absorbcijos vidutinis t_{max} – 3 val. (pavalgiusiam pacientui). Pozakonazolo vienkartinės ir kartotinių iki 800 mg paros dozių, vartojamų su labai riebiu maistu, farmakokinetika linijinė. Pacientų ir sveikų savanorių, vartojusių didesnes kaip 800 mg paros dozes, organizme papildomo ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Nevalgius, AUC padidėjimas buvo mažesnis nei dozės virš 200 mg kategorijoje. Nevalgusių sveikų savanorių, kurie gėrė suminę paros dozę (800 mg), padalintą į dalis po 200 mg keturis kartus per parą, palyginti su vartojusiųjų 400 mg dozę du kartus per parą, organizme pozakonazolo ekspozicija buvo didesnė 2,6 karto.

Maisto įtaka absorbcijai iš sveikų savanorių virškinimo trakto

Pozakonazolo absorbcija žymiai padidėjo, kai 400 mg pozakonazolo (vartojant vieną kartą per parą) buvo vartojama su maistu arba iš karto po to, kai buvo valgomas riebus maistas (~ 50 gramų riebalų), palyginti su vaistinio preparato vartojimu prieš valgį – C_{max} ir AUC atitinkamai padidėjo apie 330 % ir 360 %. Pozakonazolo AUC yra 4 kartus didesnis, kai vaistinis preparatas vartojamas su labai riebiu maistu (~ 50 g riebalų) ir 2,6 karto didesnis, kai vaistinis preparatas vartojamas su neriebiu maistu arba maisto papildais (14 gramų riebalų), palyginti su vaistinio preparato vartojimu nevalgius (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Pasiskirstymas

Pozakonazolas lėtai absorbuojamas ir lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pasiskirstymo tūris didelis (1 774 litrai), daug vaistinio preparato prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia serumo albuminų.

Biotransformacija

Kraujyje būna mažas pozakonazolo metabolitų kiekis ir nepanašu, kad jų koncentraciją keistų CYP450 fermentų inhibitoriai. Kraujyje daugiausiai nustatoma gliukuronintų pozakonazolo metabolitų ir mažas kiekis oksiduotų (metabolizuotų CYP450) metabolitų. Maždaug 17 % radioaktyvaus preparato dozės išsiskiria metabolitų pavidalu su šlapimu ir išmatomis.

Eliminacija

Pozakonazolas lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) – 35 val. (svyruoja nuo 20 iki 66 val.). Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas nustatytas išmatose (77 % radioaktyvaus preparato dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs vaistinis preparatas (66 % radioaktyvaus preparato dozės). Mažesnė vaistinio preparato dalis eliminuojama su šlapimu. Su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus vaistinio preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus vaistinio preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant kartotines dozes, pusiausvyrinė apykaita pasiekama per 7-10 dienų.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Vaikų populiacija (< 18 metų)

Vartojant 800 mg pozakonazolo paros dozę lygiomis dalimis per kelis kartus grybelių sukeltoms invazinėms infekcinėms ligoms gydyti, 8-17 metų pacientų (12 pacientų) plazmoje vaistinio preparato

koncentracija (776 ng/ml) buvo panaši, kaip ir 18-64 metų pacientų (194 pacientai) (817 ng/ml). Taip pat ir profilaktikos tyrimų duomenimis, nusistovėjęs pusiausvyros apykaitai dešimties paauglių (13-17 metų) vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_V) buvo panaši į C_V suaugusiųjų (≥ 18 metų). Klinikinio tyrimo metu iš 136 neutropenija sirgusių nuo 11 mėnesių iki 17 metų vaikų, gydytų pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis iki 18 mg/kg per parą, dozę suvartojant per tris kartus, maždaug 50 % buvo pasiektas iš anksto užsibrėžtas tikslas (C_V 7-ąją dieną buvo nuo 500 ng/ml iki 2500 ng/ml). Apskritai ekspozicija vyresnių (nuo 7 iki < 18 metų) pacientų organizme būdavo didesnė, negu jaunesnių (nuo 2 iki < 7 metų).

Lytis

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys

Senyvių asmenų (24 asmenys ≥ 65 metų) organizme, palyginti su jaunesnių (24 asmenys 18-45 metų), nustatytos didesnės C_{max} (26 %) ir AUC (29 %) vertės. Tačiau klinikinio veiksmingumo tyrimų duomenimis, pozakonazolo saugumas senyviems pacientams panašus į jaunesnių.

Rasė

Juodaodžių organizme pozakonazolo geriamosios suspensijos AUC ir C_{max} šiek tiek mažesnės (16 %) nei baltaodžių. Visgi pozakonazolo saugumas tarp juodaodžių ir baltaodžių nesiskyrė.

Kūno masė

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir tablečių populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimas rodo, kad pozakonazolo klirensas priklauso nuo kūno masės. > 120 kg sveriantiems pacientams C_{av} sumažėja 25 %, o < 50 kg sveriantiems pacientams C_{av} padidėja 19 %.

Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos protrūkio.

Inkstų pažeida

Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė. Taigi, dozės keisti nebūtina. Asmenų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus [> 96 % KK (kintamumo koeficientas)], palyginti su kitose inkstų sutrikimų grupėse [< 40 % KK]. Visgi didelės sunkaus inkstų pažeidimo įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nelaukiama, nes tik maža jo dalis išsiskiria per inkstus, ir dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepasišalina.

Kepenų veiklos sutrikimas

Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veiklos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis nei nustatytas AUC padidėjimas 60 %. Pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų atitinkamose grupėse. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės kraujo plazmos ekspozicijos, reikia būti atsargiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių pozakonazolo dozių tyrimo duomenimis, nustatytas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu, kaip ir gydant kitais azolų grupės priešgrybeliniais preparatais. Toksinio tyrimo su žiurkėmis ir šunimis metu pasireiškė antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Šunims, duodant vaistinio preparato ≥ 3 mėnesių, pasireiškė neuronų fosfolipidozė, kai jų organizme sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą

ekspoziciją. Tokių pakitimų beždžionėms, gavusioms vaistinio preparato vienerius metus, nenustatyta. Dvylikos mėnesių neurotoksinio poveikio tyrimų su šunimis ir beždžionėmis duomenimis, centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nenustatyta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

2 metų tyrimo su žiurkėmis duomenimis, nustatyta plaučių fosfolipidozė, sukėlus alveolių išsiplėtimą ir obstrukciją. Tokie pakitimai nebūtinai atspindi galimus funkcinius pakitimus žmogui.

Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, kartotinės dozės neveikė beždžionių elektrokardiogramos, įskaitant QT ir QTc intervalų, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 4,6 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme susidarančią koncentraciją. Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, duodant kartotines dozes žiurkėms, echokardiografiškai širdies dekomensacijos požymių nenustatyta, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Žiurkėms ir beždžionėms nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai 1,4 karto ir 4,6 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Atlikti toksinio poveikio dauginimosi funkcijai, peri- ir postnatalinei raidai tyrimai su žiurkėmis. Pozakonazolas sukėlė gyvūnų skeleto sklaidos trūkumų ir apsigimimų, distociją, pailgino veisimosi laiką, sumažino vadą ir atsivestų jauniklių gyvybingumą, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Pozakonazolas sukėlė embriotoksinį poveikį triušiams, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Manoma, kad toks poveikis dauginimosi funkcijai, kaip ir vartojant kitus azolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus, pasireiškė dėl su gydymu susijusio poveikio steroidogenezei.

In vitro ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pozakonazolas genotoksinio poveikio neturėjo. Kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Makrogoliglicerolio hidroksistearatas

Natrio citratas dihidratas

Citrinų rūgštis monohidratas

Simetikono emulsija (kurios sudėtyje yra polidimetilsiloksano, polietilenglikolio sorbitano tristearato, metilceliuliozės, silikagelio, polietilenglikolio stearato, sorbo rūgšties (E200), benzenkarboksirūgšties (E210) ir sulfato rūgšties (E513))

Ksantano lipai (E415)

Natrio benzoatas (E211)

Skystoji gliukozė

Glicerolis (E422)

Titano dioksidas (E171)

Braškių skonio aromatinė medžiaga (kurios sudėtyje yra propilenglikolio)

Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

Po pirmojo talpyklės atidarymo: 30 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vidinė pakuotė yra gintaro spalvos (III tipo) stiklinis buteliukas uždarytas vaikų sunkiai atidaromu, apsauginiu polipropileno dangteliu. Kartono dėžutėje yra užpildytas ir užsandarintas buteliukas kartu su padalomis sužymėtu polistireno šaukštu (2,5 ml ir 5 ml), skirtu suspensijai dozuoti.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1380/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. liepos 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename ml yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra gliukozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija.
105 ml
Matavimo šaukštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Prieš vartojimą gerai pakratykite.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Pozakonazolo geriamosios suspensijos ir pozakonazolo tablečių keisti vienu kitomis **NEGALIMA**.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Išmesti po buteliuko atidarymo praėjus 30 dienų
Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1380/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Posaconazole AHCL

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename ml yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra gliukozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
105 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Prieš vartojimą gerai pakratykite.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Išmesti po buteliuko atidarymo praėjus 30 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1380/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Posaconazole AHCL 40 mg/ml geriamoji suspensija pozakonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Posaconazole AHCL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Posaconazole AHCL
3. Kaip vartoti Posaconazole AHCL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Posaconazole AHCL
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Posaconazole AHCL ir kam jis vartojamas

Posaconazole AHCL sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos pozakonazolu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai priešgrybeliniais vaistais. Jis vartojamas įvairioms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti ar jų profilaktikai.

Šis vaistas veikia naikindamas kai kuriuos infekcinę ligą galinčius sukelti grybelius arba stabdo jų augimą.

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams Posaconazole AHCL gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:

- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būklės chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.
- *Candida* grybelių sukeliama anksčiau negydytos burnos ir ryklės infekcinė liga (pienligė).

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeliama infekcinė liga profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:

- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. HSCT) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Posaconazole AHCL

Posaconazole AHCL vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino;
- jeigu ką tik pradėjote vartoti venetoklakso arba Jums lėtai didinama venetoklakso dozė gydant lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Posaconazole AHCL nevertokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Posaconazole AHCL.

Daugiau informacijos apie kitus vaistus, kurie gali sąveikauti su Posaconazole AHCL, rasite skyrelyje „Kiti vaistai ir Posaconazole AHCL“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Posaconazole AHCL, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- kada nors buvo alerginė reakcija į kitą priešgrybelinį vaistą, tokį kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ar vorikonazolas;
- yra ar buvo kepenų veiklos sutrikimų. Šio vaisto vartojimo metu Jums gali prireikti atlikti specialių kraujo tyrimų;
- Jūs pradėjote stipriai viduriuoti arba vemti, nes tai gali sumažinti šio vaisto realųjį veiksmingumą;
- Jūsų elektrokardiogramoje (EKG) yra pakitimų, rodančių ilgą QT intervalu vadinamą sutrikimą;
- yra širdies raumens silpnumas ar širdies nepakankamumas;
- širdies ritmas yra labai retas;
- širdies ritmas yra sutrikęs;
- yra bet kokio kalio, magnio ar kalcio koncentracijos kraujyje sutrikimai;
- Jūs vartojate vinkristino, vinblastino ir kitų vadinamųjų „vinka alkaloidų“ (vėžiui gydyti skiriamų vaistų);
- Jūs vartojate venetoklakso (vėžiui gydyti skirto vaisto).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Posaconazole AHCL.

Jeigu Posaconazole AHCL vartojimo metu pasireiškia sunkus viduriavimas ar vėmimas (pykinimas), nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, nes tai gali sutrukdyti vaistui tinkamai veikti. Daugiau informacijos rasite 4 skyriuje.

Vartojimas vaikams

Posaconazole AHCL negalima vartoti vaikams ir paaugliams (17 metų amžiaus ir jaunesniems).

Kiti vaistai ir Posaconazole AHCL

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevertokite Posaconazole AHCL, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Posaconazole AHCL gali didinti žemiau išvardintų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Posaconazole AHCL gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliu cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- venetoklakso, kai juo pradamas gydyti tam tikro tipo vėžys, vadinamas lėtine limfocitine leukemija (LLL).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Posaconazole AHCL. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kiti vaistai

Peržiūrėkite pirmiau išvardytų vaistų, kurių negalima vartoti gydymo Posaconazole AHCL metu, sąrašą. Be aukščiau išvardytų vaistų, yra ir kitų vaistų, kurių keliamas širdies ritmo sutrikimų pavojus gali būti didesnis, kai jie vartojami kartu su Posaconazole AHCL. Prašome įsitikinti, kad savo gydytojui pasakėte apie visus Jūsų vartojamus vaistus (receptinius ar įsigyjamus be recepto).

Kai kurie vaistai gali didinti Posaconazole AHCL šalutinio poveikio riziką, padidindami Posaconazole AHCL kiekį Jūsų kraujyje.

Žemiau išvardinti vaistai gali sumažinti Posaconazole AHCL veiksmingumą, sumažindami Posaconazole AHCL kiekį Jūsų kraujyje:

- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- kai kurie vaistai traukuliams gydyti ar išvengti, pavyzdžiui, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas;
- efavirenas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui;
- skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai, pavyzdžiui, cimetidinas, ranitidinas ar omeprazolas ir panašūs, protonų siurblio inhibitoriais vadinami vaistai.

Posaconazole AHCL galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:

- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- venetoklakso (vartojamas vėžiui gydyti),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimusas ir sirolimusas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje),
- *All-trans* retinoinė rūgštis (ATRA), dar vadinama tretinoinu (vartojama tam tikriems kraujo vėžio tipams gydyti).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Posaconazole AHCL vartojimas su maistu ir gėrimais

Siekiant pagerinti vaisto absorbciją, kai tik įmanoma, pozakonazolas turi būti vartojamas kartu su maistu arba iš karto po valgio, arba išgėrus maistinio gėrimo (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Posaconazole AHCL“). Duomenų apie alkoholio poveikį pozakonazolui nėra.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdant vartoti Posaconazole AHCL, pasakykite savo gydytojui, jei esate arba manote, kad esate nėščia.

Jeigu esate nėščia, nevartokite Posaconazole AHCL, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Posaconazole AHCL turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu. Jeigu pastojote vartodama Posaconazole AHCL, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Vartodama Posaconazole AHCL nežindykite. To reikia, nes šiek tiek vaisto gali patekti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite jausti galvos svaigimą, mieguistumą ar neryškiai matyti, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei kreipkitės į savo gydytoją.

Posaconazole AHCL sudėtyje yra gliukozės

5 ml Posaconazole AHCL geriamosios suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto 5 ml yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Posaconazole AHCL

Posaconazole tablečių nekeiskite Posaconazole geriamąja suspensija (ir atvirkščiai), prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku, nes tokiu atveju veiksmingumas gali būti nepakankamas, o nepageidaujamų reakcijų pavojus – didesnis.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas tikrins, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą, ir stebės Jūsų būklę, kad nustatytų, kiek laiko turite vartoti Posaconazole AHCL ir ar reikia koreguoti paros dozę.

Toliau esančioje lentelėje nurodyta rekomenduojama dozė ir gydymo trukmė, kuri priklauso nuo infekcijos, kuria sergate, tipo ir gali būti Jūsų gydytojo individualiai Jums pritaikyta. Nesirinkite savo dozės pats bei nekeiskite gydymo savarankiškai, nepasitarę su gydytoju.

Kai tik įmanoma, pozakonazolas turi būti vartojamas kartu su maistu, iš karto po valgio arba išgėrus maistinio gėrimo.

Indikacija	Rekomenduojama dozė ir gydymo trukmė
Atsparios grybelių sukeltos infekcinės ligos gydymas (<i>invazinė aspergiliozė, fuzariozė, chromoblastomikozė (micetoma), kokcidioidomikozė</i>)	Rekomenduojama dozė yra 200 mg (vienas 5 ml šaukštas) vartojant keturis kartus per parą. Arba, jei gydytojas rekomendavo, galima vartoti 400 mg (du 5 ml šaukštus) du kartus per parą su sąlyga, kad abi dozės vartosite kartu su maistu arba po valgio ar išgėrus maistinio gėrimo.
Pirminis pienligės gydymas	Pirmą gydymo dieną gerti 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) vieną kartą per parą. Kitas dienas gerti 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per parą.
Sunkios grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika	Gerti po 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) tris kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Posaconazole AHCL dozę?

Jeigu manote, kad išgėrėte per daug vaisto, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti Posaconazole AHCL

Pamiršus išgerti dozę, ją išgerkite iškart apie tai prisiminę, o toliau vartokite kaip anksčiau. Visgi, jeigu

jau arti kitos dozės gėrimo laikas, išgerkite tą dozę kaip įpratę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:

- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys ar vėmimas), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;
- alerginė reakcija.

Kiti šalutiniai poveikiai

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, įskaitant tirpimą, dilgsėjimą, niežėjimą, šliaužiojimo oda pojūtį, badyumą ar deginimą;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonūs pojūtis išangėje.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jautimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);

- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jutimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrukęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis arba mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinės uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas);
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpulys;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo

- žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiami, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
 - pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
 - odos spalva dideliame plote tampa tamsiai raudonos spalvos (trombozinė trombocitopeninė purpura);
 - veido ar liežuvio patinimas;
 - depresija;
 - dvejinimasis akyse;
 - krūties skausmas;
 - antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
 - posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
 - klausos sutrikimai;
 - pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kai kurie Posaconazole AHCL vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę.

Pastebėję bet kurią iš aukščiau išvardintų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Posaconazole AHCL

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu praėjus 30 dienų nuo tada, kai pirmą kartą atidarėte buteliuką, jame dar liko geriamosios suspensijos, jos vartoti nebegalima. Gražinkite buteliuką su suspensijos likučiais į vaistinę.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Posaconazole AHCL sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pozakonazolas. Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 40 miligramų pozakonazolo.

Pagalbinės suspensijos medžiagos: makroglicerolio hidrosisteiratas, natrio citratas dihidratas, citrinų rūgštis monohidratas, simetikono emulsija (kurios sudėtyje yra polidimetilsiloksano, polietilenglikolio sorbitano tristearato, metilceliuliozės, silikagelio, polietilenglikolio stearato, sorbo rūgšties (E200),

benzenkarboksirūgštis (E210) ir sulfato rūgštis (E513)), ksantano lipai (E415), natrio benzoatas (E211), skystoji gliukozė, glicerolis (E422), titano dioksidas (E171), braškių skonio aromatinė medžiaga (kurios sudėtyje yra propilenglikolio) ir išgrynintas vanduo.

Posaconazole AHCL išvaizda ir kiekis pakuotėje

Posaconazole AHCL yra baltos ir balkšvos spalvos laisvai tekanti suspensija, kuri tiekama gintaro spalvos stiklo buteliuke. Kartu su buteliuku tiekiamas matavimo šaukštas, kuriuo galima dozuoti po 2,5 ml ir 5 ml geriamosios suspensijos.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Lenkija

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.