

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻUNOSAUKUMS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir 40 mg posakonazola (*posaconazolam*).

Palīgviela (s) ar zināmu iedarbību.

Šīs zāles satur aptuveni 1,75 g glikozes 5 ml suspensijas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta līdz gandrīz balta brīvi plūstoša suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Posaconazole AHCL suspensija iekšķīgai lietošanai indicēts lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- fuzarioze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromblastomikoze un micetoma pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itrakonazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- orofaringeālas kandidozes gadījumā: par pirmās kārtas terapiju slimniekiem, kam ir smaga slimība vai imūndeficīts, ja paredzams, ka lokālā terapija būs maz efektīva.

Refraktivitāte tiek definēta kā infekcijas progresēšana vai neveiksmīga ārstēšana pēc vismaz 7 dienu efektīvas pretsēnīšu terapijas terapeitiskās devās.

Posaconazole AHCL suspensija iekšķīgai lietošanai indicēts arī pret invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei šādiem pacientiem:

- pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS), kas saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kura, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju un kam ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks;
- asinsrades cilmes šūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju lielā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku profilaksei un kam ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks.

Informāciju par Posaconazole Accord zarnās šķīstošo tablešu lietošanu invazīvas aspergilozes primārai ārstēšanai skatīt zāļu aprakstā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kuram ir pieredze sēnīšinfekciju ārstēšanā vai augsta riska pacientu, kuriem posakonazols indicēts profilaktiskam nolūkam, uzturošā aprūpē.

Posakonazola tablešu un Posaconazole AHCL suspensijas iekšķīgai lietošanai savstarpējā neaizvietojamība

Tabletes un suspensiju iekšķīgai lietošanai nav paredzēts lietot kā savstarpēji aizvietojamās zāles, ņemot vērā šo abu zāļu formu dozēšanas biežuma, lietošanas kopā ar uzturu un zāļu koncentrācijas plazmā atšķirības. Tādēļ sekojiet katras zāļu formas dozēšanas īpašajām rekomendācijām.

Devas

Posakonazols ir pieejams arī kā 100 mg zarnās šķīstošās tabletes un 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Vēlamā zāļu forma, lai nodrošinātu optimālu koncentrāciju plazmā un kopumā nodrošinātu labākus zāļu ekspozīcijas rādītājus nekā ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai, ir posakonazola tabletes.

Ieteicamā deva norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva atkarībā no indikācijas

Indikācija	Deva un terapijas ilgums (skatīt 5.2. apakšpunktu)
Rezidenta invazīva sēnīšinfekcija (ISI)/ pacienti ar ISI, kas nepanes 1.rindas terapiju	Pa 200 mg (5 ml) četras reizes dienā. Alternatīvi, pacienti, kuri panes uzturu vai uztura aizstājējus, ēdienreizes vai uztura aizstājēju lietošanas laikā (vai tūlīt pēc tam) var lietot pa 400 mg (10 ml) divas reizes dienā. Terapijas ilgums atkarīgs no slimības smaguma pakāpes, atveseļošanās no imūnsupresijas un klīniskās atbildreakcijas.
Orofaringeāla kandidoze	Piesātinošā deva 200 mg (5 ml) vienu reizi dienā pirmā dienā, tad pa 100 mg (2,5 ml) vienu reizi dienā 13 dienas. Katra Posaconazole AHCL deva jālieto ēdienreizes laikā vai tūlīt pēc ēšanas, vai kopā ar uztura aizstājējiem pacientiem, kas nepanes uzturu, lai uzlabotu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas un nodrošinātu nepieciešamo koncentrāciju.
Invazīvu sēnīšinfekciju profilakse	Pa 200 mg (5 ml) trīs reizes dienā. Katra Posaconazole AHCL deva jālieto ēdienreizes laikā vai tūlīt pēc ēšanas, vai kopā ar uztura aizstājējiem pacientiem, kas nepanes uzturu, lai uzlabotu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas un nodrošinātu nepieciešamo koncentrāciju. Terapijas ilgums atkarīgs no neitropēnijas atveseļošanās vai imūnsupresijas. Pacientiem ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplastiskiem sindromiem profilakse ar Posaconazole AHCL jāsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākšanās un jāturpina 7 dienas pēc neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās virs 500 šūnām uz mm ³ .

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs posakonazola farmakokinētiku, un devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ierobežoti dati par aknu darbības traucējumu (arī hroniskas „C” smaguma pakāpes aknu slimības pēc Child-Pugh klasifikācijas) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku salīdzinājumā ar cilvēkiem ar normālu aknu funkciju pierāda paaugstinātu koncentrāciju plazmā, tomēr neliecina, ka jāpielāgo deva

(skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, jo var būt palielināta koncentrācija plazmā.

Pediātriskā populācija

Posakonazola drošums un efektivitāte par 18 gadiem jaunākiem bērniem un pusaudžiem nav noskaidrota. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Suspensija iekšķīgai lietošanai pirms lietošanas labi jāsakrata. Pudeles, kurās ir redzamas nogulsnes, enerģiski jāsakrata vismaz 10 sekundes.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoziīdu, halofantrīnu vai hinidīnu, jo tas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, kā arī retos gadījumos novēro *torsades de pointes* (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem simvastatīnu, lovastatīnu un atorvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar venetoklaksu tā lietošanas sākumā un devas titrēšanas fāzē hroniskas limfocitozes (HLL) pacientiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Nav informācijas par krustoto jutību starp posakonazolu un citiem azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem. Jāievēro piesardzība, ordinējot Posaconazole AHCL pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret citiem azoliem.

Aknu toksicitāte

Posakonazola terapijas laikā tika ziņots par aknu blakusparādībām (piemēram, vieglu līdz vidēji smagu ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti parasti bija pārejoši pēc terapijas pārtraukšanas un dažos gadījumos tie normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos terapijas laikā tika ziņots par smagākām aknu reakcijām ar letālu iznākumu.

Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo klīniskā pieredze ir ierobežota, turklāt šiem pacientiem var būt augstāka posakonazola koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības kontrole

Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, un tās laikā jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Pacienti, kuriem posakonazola terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu novirzes, regulāri jākontrolē, vai neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāapsver posakonazola lietošanas pārtraukšana.

QTc intervāla pagarināšanās

Dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Posakonazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti, un zināms, ka tie pagarina QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,

- sinusa bradikardija,
- esošas simptomātiskas aritmijas,
- vienlaikus tiek lietotas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (savādākas zāles, nekā tika minētas 4.3. apakšpunktā).

Pirms posakonazola terapijas sākšanas un tās laikā jākontrolē un pēc nepieciešamības jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši kas saistīti ar kālija, magnija vai kalcija līmeni.

Zāļu mijiedarbība

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to drīkst lietot tikai īpašos apstākļos ja vienlaicīgi lieto arī citus medikamentus, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Midazolāms un citi benzodiazepīni

Ilgstošas sedācijas un iespējama elpošanas nomākuma riska dēļ vienlaicīgu posakonazola un CYP3 A 4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāma, triazolāma, alprazolāma) lietošanu drīkst apsvērt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Jāapsver nepieciešamība pielāgot CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vinkristīna toksicitāte

Azolu pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar neirotoksicitāti un citām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot krampju lēkmes, perifēro neiropātiju, antidiurētiskā (ADH) hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu un paralītisku ileusu. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Venetoklaksa toksicitāte

Spēcīgu CYP3A inhibitoru, tostarp posakonazola, vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātu venetoklaksu var palielināt venetoklaksa toksicitātes, arī audzēja sabrukšanas sindroma (*tumour lysis syndrome*; TLS) un neutropēnijas, risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā.

Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabutīns), noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons), efavirens un cimetidīns.

Lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Nav pietiekami daudz farmakokinētikas datu par pacientiem ar smagiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem (piemēram, smagu caureju). Pacienti ar smagu caureju vai vemšanu rūpīgi jānovēro, lai atklātu sēnīšinfekcijas uzliesmojumu.

Palīgvielas

Šo zāļu sastāvā ir aptuveni 1,75 g glikozes uz 5 ml suspensijas. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz posakonazolu

Posakonazols tiek metabolizēts UDP glikuronidācijā (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts izvadīšanai ar p-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro*. Tāpēc šo izvadīšanas ceļu inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u.c.) vai induktori (piemēram, rifampicīns, rifabutināns, daži pretkrampju līdzekļi u.c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

Rifabutināns

Rifabutināns (300 mg vienu reizi dienā) pazemināja posakonazola C_{max} (maksimālo koncentrāciju plazmā) un AUC (laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) par attiecīgi 57% un 51%. No vienlaicīgas posakonazola un rifabutināna un līdzīgu induktoru (piemēram, rifampicīna) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Skatīt arī tālāk attiecīgo informāciju par posakonazola ietekmi uz rifabutināna koncentrāciju plazmā.

Efavirens

Efavirens (400 mg vienu reizi dienā) mazināja posakonazola C_{max} un AUC atbilstoši par 45% un 50%. No posakonazola un efavirensa vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

Fosamprenavīrs

Fosamprenavīra lietošana kopā ar posakonazolu var izraisīt posakonazola koncentrācijas samazināšanos plazmā. Ja nepieciešama vienlaikus lietošana, ieteicams rūpīgi kontrolēt vai neprogresē sēnīšinfekcijas. Fosamprenavīra atkārtotu devu (700 mg divreiz dienā 10 dienas) lietošana samazināja posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai C_{max} un AUC (200 mg vienreiz dienā 1. dienā, 200 mg divreiz dienā 2. dienā, tad 400 mg divreiz dienā 8 dienas) par attiecīgi 21% un 23%. Nav zināma posakonazola ietekme uz fosamprenavīra līmeni, ja fosamprenavīru lieto vienlaikus ar ritonavīru.

Fenitoīns

Fenitoīns (200 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola C_{max} un AUC par attiecīgi 41% un 50%. No vienlaicīgas posakonazola un fenitoīna un līdzīgu induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, primidona) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

H₂receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

Posakonazola koncentrācija plazmā (C_{max} un AUC) samazinājās par 39%, kad posakonazolu lietoja kopā ar cimetidīnu (400 mg divreiz dienā), jo mazinājās uzsūkšanās, iespējams, sekundāri, dēļ samazinātās kuņģa skābes produkcijas. Ja iespējams, jāizvairās no posakonazola lietošanas vienlaikus ar H₂receptoru antagonistiem.

Līdzīgā veidā 400 mg lielu posakonazola devu lietošana vienlaikus ar esomeprazolu (pa 40 mg dienā), salīdzinot ar 400 mg lielu posakonazola devu lietošanu monoterapijas veidā, vidējās C_{max} un AUC vērtības samazināja par attiecīgi 46% un 32%. Ja iespējams, no vienlaicīgas posakonazola un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas ir jāizvairās.

Uzturs

Uzturs nozīmīgi palielina posakonazola uzsūkšanos (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Posakonazola ietekme uz citām zālēm

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem var izraisīt pastiprinātu CYP3A4 substrātu iedarbību, par ko liecina zemāk raksturo tā ietekme uz takrolīmu, sirolīmu, atazanavīru un midazolāmu. Ir jāievēro piesardzība lietojot vienlaicīgi posakonazolu ar intravenoziem CYP3A4 substrātiem un varbūt nepieciešamība samazināt CYP3A4 substrāta devu. Ja posakonazols tiek lietots vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamo CYP3A4 substrātu, un kuram, palielinoties koncentrācijai plazmā, var būt sagaidāmas nevēlamas blakusparādības, CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai blakusparādību rašanās ir cieši jāuzrauga un pēc vajadzības jāpielāgo deva. Vairākos mijiedarbības pētījumos piedalījās veseli brīvprātīgie, kuriem posakonazola iedarbība ir spēcīgāka nekā pacientiem, kam ievadīta tāda pati deva. Pacientiem posakonazola ietekme uz CYP3A4 substrātiem var būt nedaudz vājāka nekā veselīgiem brīvprātīgiem, un sagaidāms, ka

dažādiem pacientiem tā atšķiras, jo atšķiras posakonazola iedarbība. Posakonazola ietekme uz vienlaikus lietotu CYP3A4 substrātu līmeni plazmā var atšķirties arī vienam pacientam, ja vien posakonazols netiek lietots stingri standartizēti kopā ar pārtiku, jo pārtikai ir liela ietekme uz posakonazola iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Terfenadīns, astemizols, cisapriāds, pimoziāds, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti)

Posakonazola un terfenadīna, astemizola, cisapriāda, pimoziāda, halofantrīna vai hinidīna lietošana vienlaikus ir kontrindicēta. Vienlaicīga lietošana var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, un retos gadījumos *torsades de pointes* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Melnā rudzu grauda alkaloīdi

Posakonazols var palielināt melnā rudzu grauda alkaloīdu (ergotamīna un dihidroergotamīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt ergotismu. Posakonazola un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns)

Posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību, līmeni plazmā. Ārstēšanās laikā ar posakonazolu, ārstēšanu ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem vajag pārtraukt, jo to paaugstinātais līmenis bijis saistīts ar rābdomiolīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kapmirtes alkaloīdi

Lielākā daļa kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) ir CYP3A4 substrāti. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Posakonazols var paaugstināt kapmirtes alkaloīdu koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt neirotoksicitāti un citas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tādēļ azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles.

Rifabutīns

Posakonazols paaugstināja rifabutīna C_{max} un AUC par attiecīgi 31% un 72%. Jāizvairās no vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna lietošanas, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. (skatīt arī iepriekš minēto par rifabutīna ietekmi uz posakonazola līmeni plazmā). Ja šīs zāles lieto vienlaikus, ieteicams rūpīgi kontrolēt pilnu asinsainu un ar paaugstināto rifabutīna līmeni saistītās blakusparādības (piemēram, uveītu).

Sirolīms

Atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) lietošana veseliem cilvēkiem palielināja sirolīma (vienas 2 mg devas) C_{max} un AUC atbilstoši vidēji 6,7 un 8,9 reizes (intervāls 3,1 līdz 17,5 reizes). Posakonazola ietekme uz sirolīma līmeni pacientos nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola līmenis pacientos atšķiras.

Posakonazola lietošana vienlaikus ar sirolīmu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāvairās. Ja no lietošanas vienlaikus nav iespējams izvairīties, posakonazola terapijas sākšanas laikā ieteicams sirolīma devu krietni mazināt un bieži jāuzrauga zemākā sirolīma koncentrācija pilnasinīs. Sirolīma koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaikus terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolīma deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolīma minimālo koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaikus ar posakonazolu, mainās. Tādējādi sirolīma minimālā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt minimālās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem raksturlielumiem un audu biopsijas rezultātiem.

Ciklosporīns

Pacientiem ar pārstādītu sirdi, kas saņēma stabilas ciklosporīna devas, posakonazola suspensijas

iekšķīgai lietošanai pa 200 mg vienu reizi dienā paaugstināja ciklosporīna koncentrāciju, izraisot nepieciešamību samazināt devu. Klīniskās efektivitātes pētījumos novēroja gadījumus, kad asinīs bija paaugstināts ciklosporīna līmenis, kas izraisīja nopietnas blakusparādības, tostarp nefrotoksiskumu un vienu letālu leikoencefalopātijas gadījumu. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kas jau saņem ciklosporīnu, ciklosporīna deva ir jāmazina (piemēram, līdz aptuveni trīs ceturtdaļām sākotnējās devas). Vēlāk, vienlaicīgas terapijas laikā, kā arī pārtraucot posakonazola terapiju, ciklosporīna līmenis asinīs uzmanīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jākorrigē tā deva.

Takrolīms

Posakonazols paaugstināja takrolīma C_{max} un AUC (0,05 mg/kg ķermeņa masas reizes deva) par attiecīgi 121% un 358%. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kas izraisīja hospitalizāciju un/vai nepieciešamību pārtraukt posakonazola lietošanu. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu pacientiem, kas jau saņem takrolīmu, ieteicams takrolīma devu samazināt (piemēram, par vienu trešdaļu no patreizējās devas). Pēc tam ļoti rūpīgi ir jāveic takrolīma līmeņa kontrole asinīs vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz ārstēšanas pārtraukšanai ar posakonazolu, un ja nepieciešams, jāpielāgo attiecīga takrolīma deva.

HIV proteāzes inhibitori

Tā kā HIV proteāzes inhibitori ir CYP3A4 substrāti, sagaidāms, ka posakonazola lietošana palielinās šo pretretrovīrusu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru (pa 300 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra C_{max} un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 2,6 un 3,7 reizes (intervāls 1,2 līdz 26 reizes). Pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru un ritonavīru (pa 300/100 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra C_{max} un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 1,5 un 2,5 reizes (intervāls 0,9 līdz 4,1 reizes). Posakonazola pievienošana terapijai ar atazanavīru vai atazanavīra un ritonavīra kombināciju tika saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Vienlaikus ar posakonazolu lietojot pretretrovīrusu līdzekļus, kas ir CYP3A4 substrāti, ieteicama bieža blakusparādību un ar pretretrovīrusu līdzekļiem saistītas toksicitātes uzraudzība.

Midazolāms un citi benzodiazepīni, kas metabolizējas ar CYP3A4

Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja intravenozo midazolāma (0,05 mg/kg) iedarbību (AUC) par 83%. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu lietošana (pa 200 mg divas reizes dienā 7 dienas) palielināja intravenozo midazolāma (viena 0,4 mg deva) C_{max} un AUC atbilstoši vidēji 1,3 un 4,6 reizes (intervāls 1,7 līdz 6,4 reizes); posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 400 mg divas reizes dienā 7 dienas palielināja intravenozo midazolāma C_{max} un AUC atbilstoši 1,6 un 6,2 reizes (intervāls 1,6 līdz 7,6 reizes). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva) C_{max} un AUC atbilstoši 2,2 un 4,5 reizes. Bez tam vienlaikus lietošanas laikā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vai 400 mg) palielināja midazolāma vidējo terminālo izvadīšanas pusperiodu no plazmas no aptuveni 3 - 4 stundām līdz 8 - 10 stundām.

Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaikus ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams apsvērt devas pielāgošanas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns)

Lietojojot vienlaikus ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās blakusparādības un toksicitāti. Var būt nepieciešama kalcija kanālu blokatoru devas pielāgošana.

Digoksīns

Citu azolu lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu digoksīna līmeni. Tādēļ posakonazols var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā un sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, jākontrolē digoksīna līmenis.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Glipizīdu lietojot vienlaikus ar posakonazolu, dažiem veseliem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

All-trans retīnskābe (*all trans retinoic acid*- ATRA) vai tretinoīns

Tā kā ATRA metabolizē aknu CYP450 enzīmi, īpaši CYP3A4, vienlaicīga lietošana ar posakonazolu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var pastiprināt tretinoīna iedarbību, tādējādi palielinot toksicitāti (īpaši hiperkalciēmiju). Ārstēšanas ar posakonazolu laikā un turpmākajās dienās pēc ārstēšanas jākontrolē kalcija līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāapsver atbilstoša tretinoīna devas pielāgošana.

Venetoklakss

Salīdzinot ar 400 mg venetoklaksa monoterapiju, 300 mg posakonazola (spēcīga CYP3A inhibitora) vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem palielināja venetoklaksa C_{max} attiecīgi līdz 1,6 reizēm un 1,9 reizēm un AUC attiecīgi līdz 1,9 reizēm un 2,4 reizēm (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Skatīt venetoklaksa zāļu aprakstu.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekami daudz informācijas par posakonazola lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav skaidri izteikti lielāks nekā risks auglim.

Barošana ar krūti

Posakonazols izdalās žurku mātiņas pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Posakonazola izdalīšanās mātes pienā cilvēkam nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Posakonazols neietekmēja žurku tēviņu auglību, lietojot devas līdz 180 mg/kg (1,7 reizes lielāka deva par 400 mg divreiz dienā, ņemot vērā līdzsvara koncentrāciju plazmā veseliem brīvprātīgajiem), un žurku mātišu auglību, lietojot devas līdz 45 mg/kg (2,2 reizes lielāka deva par 400 mg divreiz dienā). Nav klīniskas pieredzes, kurā vērtēta posakonazola ietekme uz cilvēku auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā, lietojot posakonazolu, ziņots par noteiktām blakusparādībām (piemēram, reiboni, miegainību u.c.), kas var ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu/mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai drošums ir novērtēts > 2 400 pacientiem un veseliem brīvprātīgiem, kas iesaistīti klīniskos pētījumos un ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi. Visbiežāk novērotās būtiskās blakusparādības ir slikta dūša, vemšana, caureja, palielināta ķermeņa temperatūra un palielināts bilirubīna līmenis.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	neitropēnija trombocitopēnija, leukopēnija, anēmija, eozinofīlija, limfadenopātija, liesas infarkts hemolītiski urēmiskais sindroms, trombotiskā trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, koagulopātija, asiņošana
Imūnās sistēmas traucējumi Retāk: Reti:	alerģiska reakcija paaugstinātas jutības reakcija

Endokrīnās sistēmas traucējumi Reti:	Virsnieru mazspēja, samazināts gonadotropīnu daudzums asinīs, pseido aldosteronisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi Bieži: Retāk:	elektrolītu līdzsvara traucējumi, anoreksija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija, hipomagnēmija, hiperglikēmija, hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi Retāk: Reti:	patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, miega traucējumi, psihotiskie traucējumi, depresija
Nervu sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes, disgeizija krampji, neiropātija, hipoestēzija, trīce, afāzija, bezmiegs cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifērā neiropātija, sinkope
Acu bojājumi Retāk: Reti:	redzes miglošanās, fotofobija, samazināts redzes asums diplopija, skotoma
Ausu un labirinta bojājumi Reti:	dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Retāk: Reti:	Pagarināta QT intervāla sindroms [§] , patoloģiska elektrokardiogramma [§] , sirdsklauves, bradikardija, supraventrikulāras ekstrasistolēs, tahikardija <i>torsade de pointes</i> , pēkšņa nāve, kambaru tahikardija sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	hipertensija hipotensija, vaskulīts plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Retāk: Reti:	klepus, epistakse, žagas, deguna aizlikums, pleirītiskas sāpes, tahipnoja pulmonāla hipertensija, intersticiāla pneimonija, pneimonijs
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži Bieži: Retāk: Reti:	slikta dūša vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms, aizcietējums, anorektāla diskomforta sajūta pankreatīts, vēdera pūšanās, enterīts, diskomforta sajūta pakrūtē, atraugas, gastroezofageālā atvēršanas slimība, mutes dobuma tūska kuņģa-zarnu trakta hemorāģija, zarnu aizsprostojums

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	palielināti aknu darbības testu rezultāti (paaugstināts ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis) hepatocelulārs bojājums, hepatīts, dzelte, hepatomegālija, holestāze, toksiska ietekme uz aknām, aknu darbības traucējumi aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, hepatosplenomegālija, aknu jutība, <i>asterixis</i>
Ādas un zemādas audu bojājumi Bieži: Retāk: Reti:	izsitumi, nieze čūlas mutē, alopēcija, dermatīts, eritēma, petehijas Stīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Retāk:	muguras sāpes, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes, ekstremitāšu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Retāk: Reti:	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna daudzums asinīs nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Retāk: Reti:	menstruāli traucējumi sāpes krūtīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Bieži: Retāk: Reti:	drudzis, astēnija, nespēks tūska, sāpes, drebuļi, vājums, diskomforta sajūta krūškurvī, zāļu nepanesamība, nervozitāte, gļotādu iekaisums mēles tūska, sejas tūska
Izmeklējumi Retāk:	Izmainīts zāļu līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs, novirzes krūškurvja rentgenizmeklējuma rezultātos

*Ņemtas vērā blakusparādības, kas novērotas iekšķīgi lietojamās suspensijas, zarnās šķīstošo tablešu un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanas gadījumā.

§Skatīt 4.4. apakšpunktā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Veicot uzraudzību pēc posakonozola suspensijas iekšķīgai lietošanai reģistrācijas, ir ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vpielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma līdz 1600 mg posakonozola suspensijas iekšķīgai

lietošanai dienas devas, nenovēroja savādākas blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kas lietoja mazākas devas. Vienam pacientam tika konstatēta nejauša posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pārdozēšana – viņš bija lietojis 1200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā. Posakonazola pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Var apsvērt atbalstošu aprūpi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, triazola atvasinājumi, ATKĶ kods: J02A C04.

Darbības mehānisms

Posakonazols nomācenzīmulanosterola 14 α -demetilāzi (CYP51), kas katalizē nozīmīgu etapu ergosterola biosintēzē.

Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* ģintīm (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sugām (*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* un *Fusarium* sugām, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr patreiz ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Ir pieejami šādi *in vitro* dati, taču to klīniskā nozīme nav zināma. Novērojumu pētījumā par > 3000 klīniskajiem pelējuma izolātiem laikā no 2010. līdz 2018. gadam 90 % ne-*Aspergillus* sēņu novēroja šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC): *Mucorales* spp (n=81) tā bija 1 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) - 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) - 0,5 mg/l un *Purpureocillium lilacinum* (n=21) - 1 mg/l.

Rezistence

Atklāti klīniskie izolāti ar pavājinātu jutību pret posakonazolu. Galvenais rezistences mehānisms ir aizstāšanas pārņemšana mērķa proteīnā CYP51.

Aspergillus spp epidemioloģiskā robežvērtība (ECOFF)

ECOFF vērtības posakonazolam, kas atšķiras savvaļas populācijām no izolātiem ar iegūto rezistenci, ir noteiktas ar EUCAST metodiku.

EUCAST ECOFF vērtības:

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

Pašlaik nav pieejami pietiekami daudz datu, lai uzstādītu klīniskās jutības testu robežvērtības *Aspergillus* spp. ECOFF vērtības neatbilst klīniskajām robežvērtībām.

Robežkoncentrācijas

EUCAST MIC jutības pret posakonazolu testu robežvērtības [jutīgs (S - *susceptible*); rezistents (R - *resistant*)]:

- *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

Pašlaik nav pieejami pietiekami daudz datu, lai uzstādītu klīniskās jutības testu robežvērtības citām *Candida* sugām.

Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

Kombinētas pretsēnīšu terapijas izmantošanai nevajadzētu samazināt ne posakonazola, ne citu zāļu efektivitāti. Tomēr pašlaik nav klīnisku pierādījumu, ka kombinēta terapija sniegtu papildu ieguvumus.

Farmakokinētiskā /Farmakodinamiskā attiecība

Novērota sakarība starp kopējo preparāta iedarbību, kas dalīta ar MIK (AUC/MIK), un klīnisko iznākumu. Kritiskā attiecība indivīdiem ar *Aspergillus* infekciju bija ~ 200. Īpaši svarīgi ir mēģināt pārliecināties, ka ar *Aspergillus* inficētiem pacientiem ir sasniegts maksimālais līmenis plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā par devu lietošanas ieteikumiem un uztura ietekmi uz uzsūkšanos).

Klīniskā pieredze

Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pētījumu apkopojums

Invazīva aspergiloze

Iekšķīga posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošana 800 mg dienā dalītās devās tika vērtēta nesalīdzinošā glābjošas terapijas pētījumā invazīvas aspergilozes ārstēšanā pacientiem ar slimību, kas nepakļāvās ārstēšanai ar amfotericīnu B (tostarp liposomu zāļu formām) vai itrakonazolu, kā arī pacientiem, kuri nepanesa šīs zāles (Pētījums 0041). Klīniskie rezultāti tika salīdzināti ar tādu ārēju kontrolgrupu, kas tika atvasināta no medicīnisku protokolu retrospektīviem ierakstiem. Ārējā kontrolgrupā ietilpa 86 pacienti, kas tika ārstēti ar pieejamo terapiju (kā iepriekš minēta) gandrīz vienlaikus un tajos pašos centros kā pacienti, kas tika ārstēti ar posakonazolu. Vairums aspergilozes gadījumu tika uzskatīti par refraktāriem pret iepriekšējo terapiju gan posakonazola grupā (88%), gan ārējā kontrolgrupā (79%).

Kā redzams 3. tabulā, veiksmīgu atbildreakciju (pilnīga vai daļēja izzušana) ārstēšanas beigās novēroja 42% ar posakonazolu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 26% ārējā grupā. Tomēr šis nebija prospektīvs, randomizēti kontrolēts pētījums un tāpēc visi salīdzinājumi ar ārējo kontrolgrupu jāvērtē ar piesardzību.

3. tabula. Kopējā posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai efektivitāte invazīvas aspergilozes ārstēšanas beigās salīdzinājumā ar ārējo kontrolgrupu

	Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai	Ārējā kontrolgrupa
Kopējā atbildreakcija	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Veiksmīga terapija pa sugām Viss mikoloģiski apstiprināts		
<i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

¹ Arī citas retāk sastopamas sugas vai nezināmas sugas

Fusarium spp.

11 no 24 pacientiem, kam bija pierādīta vai iespējama fuzarioze, tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās mediāna 124 dienas un līdz pat 212 dienām. Starp astoņpadsmit pacientiem, kas nebija intoleranti vai infekcijas refraktāri pret amfotericīnu B vai itrakonazolu, septiņiem pacientiem bija pozitīva atbildes reakcija.

Hromoblastomikoze/Micetoma

9 no 11 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās mediāna 268 dienas un līdz pat 377 dienām. Pieciem no šiem pacientiem bija hromoblastomikoze, ko izraisīja *Fonsecaea pedrosoi*, un 4 bija micetoma, pārsvarā *Madurella* ģinšu izraisīta.

Kokcidioidomikoze

11 no 16 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti (pilnīga vai daļēja visu pazīmju simptomu, kas bija sākotnēji, izžušana ārstēšanas beigās) ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās mediāna 296 dienas un līdz pat 460 dienām.

Pret azoliem jutīgas orofaringeālas kandidozes (OFK) ārstēšana

Tika veikts nejaušināts, vērtējam slēpts, kontrolēts pētījums, kurā piedalījās HIV inficēti pacienti ar pret azoliem jutīgu orofaringeālu kandidozi (sākot pētījumu, vairumam pacientu bija izolēta *C.albicans*). Primārais efektivitātes galarezultāts bija klīniskas veiksmes rādītājs (definēts kā izārstēšanās vai uzlabojums) pēc 14 terapijas dienām. Pacienti saņēma perorālu posakonazola vai flukonazola suspensiju (gan posakonazols, gan flukonazols tika ordinēts pa 100 mg divas reizes dienā 1 dienu, kam sekoja lietošana pa 100 mg vienu reizi dienā 13 dienas).

Šai pētījumā konstatētās klīniskās reakcijas attēlotas 4.tabulā.

Tika konstatēts, ka 14. ārstēšanas dienā, kā arī 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām posakonazols klīniskās veiksmes ziņā nav mazāk efektīvs par flukonazolu.

4. tabula. Klīniskās veiksmes orofaringeālas kandidozes slimniekiem

Galarezultāts	Posakonazols	Flukonazols
Klīniskās veiksmes rādītājs 14. terapijas dienā	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Klīniskās veiksmes rādītājs 4 nedēļas pēc terapijas beigām	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Klīniskās veiksmes rādītājs tika definēts šādi –par klīnisku veiksmi (izārstēšanās vai uzlabojums) atzītu gadījumu skaita dalījums ar kopējo analīzei pieejamo gadījumu skaitu.

Invazīvas sēnīšinfekcijas (ISI) profilakse (316. un 1899. pētījums)

Divi nejaušināti, kontrolēti profilakses klīniskie pētījumi tika veikti ar pacientiem, kam bija augsts invazīvas sēnīšinfekcijas rašanās risks.

316. pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta perorālas posakonazola suspensijas (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola kapsulu (pa 400 mg reizi dienā) efektivitāte alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipientiem ar transplantāta reakciju pret saimnieku (TRPS). Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI16 nedēļas pēc nejausināšanas, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija saslimstības incidence ar pierādītu/iespējamu ISI ārstēšanas laikā (no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai + 7dienas). Vairumam (377/600, [63%]) pētījumā iekļauto pacientu pētījuma sākumā bija 2. vai 3.pakāpes akūta vai hroniska ekstensīva (195/600, [32,5%]) TRPS. Vidējais terapijas ilgums bija 80 dienas posakonazolam un 77 dienas flukonazolam.

1899. pētījums bija nejaušināts, vērtējam slēpts pētījums, kurā tika salīdzināta perorāla posakonazola suspensija (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola suspensijas (pa 400 mg vienu reizi dienā) vai iekšķīgi lietota itrakonazola šķīdums (pa 200 mg divas reizes dienā) neitropēniskiem pacientiem, kas saņēma citotoksisku ķīmijterapiju akūtas mieloleikozes vai mielodisplastisku sindromu ārstēšanai. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa ārstēšanas perioda laikā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 100 dienas pēc nejausināšanas. Biežākā pamatslimība (435/602, [72%]) bija tikko diagnosticēta akūta mieloleikoze. Vidējais terapijas ilgums bija 29 dienas posakonazolam un 25 dienas flukonazolam/itrakonazolam.

Abos profilakses pētījumos aspergiloze bija biežākā novērotā infekcija. Skatīt 5. un 6. tabulu par abu pētījumu rezultātiem. Pacientiem, kas profilaktiski saņēma posakonazolu, tika novērotas retākas *Aspergillus* infekcijas, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem

5. tabula. Invazīvas sēnšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti.

Pētījums	Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai	Kontrole ^a	P-vērtība
Pacienti ar pierādītu/iespējamu ISI (%)			
Ārstēšanas laikā^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Noteiktā laikposmā^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899.pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316.pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899.pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz 100 dienām pēc nejausināšanas; 316.pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejausināti

e: Visi ārstētie

6. tabula. Invazīvas sēnšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti.

Pētījums	Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai	Kontrole ^a
Pacienti ar pierādītu/iespējamu Aspergillozi (%)		
Ārstēšanas laikā^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Noteiktā laikposmā^c		
1899 ^d	4 /304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899.pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316.pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899.pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz 100 dienām pēc nejausināšanas; 316.pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejausināti

e: Visi ārstētie

1899. pētījumā tika konstatēta nozīmīga visu cēloņu izraisītas mirstības mazināšanās posakonazola grupā [POS 49/304 (16%), salīdzinot ar FLU/ITZ 67/298 (22%); p= 0,048]. Balstoties uz Kaplana-Meiera aplēsēm, izdzīvošanas varbūtība līdz 100. dienai pēc nejausināšanas posakonazola recipientiem bija nozīmīgi lielāka; šī labvēlīgā ietekme uz izdzīvošanu tika demonstrēta, analizējot gan visus nāves cēloņus (P= 0,0354), gan ISI izraisītu nāvi (P =0,0209).

316. pētījumā kopējā mirstība bija līdzīga (POS, 25%; FLU, 28%); taču, salīdzinot ar FLU grupu (12/299; P= 0,0413), ISI izraisītas nāves īpatsvars POS grupā (4/301) bija krietni mazāks.

Pediātriskā populācija

Invazīvas sēnšinfekcijas pētījumā sešpadsmit 8 -17 gadus veci pacienti tika ārstēti ar 800 mg posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai dienā (0041. pētījums). Balstoties uz pieejamiem datiem

par šiem 16 bērnu vecuma pacientiem, drošuma īpašības ir līdzīgas ≥ 18 gadus veciem pacientiem. Bez tam divpadsmit 13 -17 gadus veci pacienti saņēma pa 600 mg posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai dienā invazīvas sēnīšinfekcijas profilaksei (316. un 1899. pētījums). Drošuma īpašības šiem pacientiem, kas bija jaunāki par 18 gadiem, bija līdzīgas pieaugušajiem konstatētām drošuma īpašībām. Pamatojoties uz datiem par līdzekļa farmakokinētiku 10 no šiem pediatrikiem pacientiem, farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas ≥ 18 gadus veciem pacientiem. 03579. pētījumā 136 bērnu vecuma pacienti vecumā no 11 mēnešiem līdz 17 gadiem ar neitropēniju tika ārstēti ar posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu līdz 18 mg/kg/dienā sadalītu trīs devās, aptuveni 50% šo pacientu tika sasniegts iepriekš noteikts mērķa kritērijs (7. dienas Cav starp 500 ng/ml un 2 500 ng/ml) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas drošums un efektivitāte bērnu vecuma pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav noskaidrota.

Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) tika iegūti daudzkārtēji, laikā saskaņoti EKG pieraksti 12 stundu periodā no 173 veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem 18 – 85 gadu vecumā. Netika novērotas nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (Fridericia) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Posakonazols uzsūcas ar mediāno t_{max} 3 stundām (paēduši pacienti). Posakonazola farmakokinētika pēc atsevišķas vai vairākkārtēju devu (līdz 800 mg) lietošanas, lietojot zāles kopā ar treknu maltīti, ir lineāra. Lietojot par 800 mg lielākas dienas devas pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, netika novērota tālāka kopējās iedarbības palielināšanās. Tukšā dūšā AUC līmenis palielinājās mazāk nekā attiecīgai devai virs 200 mg. Veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā kopējās dienas devas (800 mg) dalīšana pa 200 mg četras reizes dienā, salīdzinot ar 400 mg, lietotiem divreiz dienā, pierādīja, ka posakonazola iedarbība pastiprinās 2,6 reizes.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos veseliem brīvprātīgajiem

Salīdzinot ar lietošanu pirms ēdienreizes, posakonazola uzsūkšanās ievērojami pastiprinājās, ja 400 mg lielas posakonazola devas (vienreiz dienā) tika lietotas ļoti treknas (~ 50 gramu taukvielu) maltītes laikā vai tūlīt pēc šādas maltītes – C_{max} un AUC palielinājās par attiecīgi 330% un 360%.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, gadījumos, kad posakonazolu lieto treknas maltītes laikā (~ 50 gramu taukvielu), tā AUC ir 4 reizes lielāks, bet lietojot kopā ar taukus nesaturošu uzturu vai uztura bagātinātājiem (14 gramu taukvielu) – 2,6 reizes lielāks (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Posakonazols uzsūcas lēni un tiek lēni izvadīts ar lielu šķīstamo izklijes tilpumu (1 774 litri), tas ir stipri saistīts ar olbaltumvielām (>98%), galvenokārt ar seruma albumīnu.

Biotransformācija

Posakonazolam nav neviena nozīmīga cirkulējoša metabolīta, un tā koncentrāciju nevarētu ietekmēt CYP450 enzīmu inhibitori. No cirkulējošiem metabolītiem vairums ir posakonazola glikuronīda savienojumi, atklāts tikai niecīgs daudzums oksidatīvu (CYP450 mediētu) metabolītu. Urīnā un izkārnījumos izvadītie metabolīti ir aptuveni 17% no ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas.

Eliminācija

Posakonazols tiek lēni izvadīts ar vidējo 35 stundu pusperiodu ($t_{1/2}$) (robežās no 20 līdz 66 stundām). Pēc ^{14}C -posakonazola ievadīšanas radioaktivitāti konstatēja pārsvarā izkārnījumos (77% radioaktīvi iezīmētās devas), galvenā sastāvdaļa bija sākotnējā viela (66% radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, urīnā tiek izvadīti 14% no radioaktīvi iezīmētās devas (<0,2% no radioaktīvi iezīmētās devas ir sākotnējā viela). Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 7 -10 dienu atkārtotas lietošanas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Bērni (<18 gadiem)

Pēc 800 mg posakonazola lietošanas dienā dalītās devās pie invazīvas sēnīšinfekcijas ārstēšanas, vidējā minimālā koncentrācija plazmā 12 pacientiem 8 – 17 gadu vecumā (776 ng/ml) bija līdzīga koncentrācijai 194 pacientiem 18 – 64 gadu vecumā (817 ng/ml). Profilakses pētījumos vidējā desmit pusaudžu (13 -17 gadus veciem) līdzsvara posakonazola vidējā koncentrācija (C_{av}) bija līdzīga pieaugušiem (≥ 18 gadus veciem) konstatētai C_{av} . Pētījumā 136 bērnu vecuma pacienti vecumā no 11 mēnešiem līdz 17 gadiem ar neitropēniju tika ārstēti ar posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu līdz 18 mg/kg/dienā sadalītu trīs devās, aptuveni 50% šo pacientu tika sasniegts iepriekš noteikts mērķa kritērijs (7. dienas C_{av} starp 500 ng/ml un 2 500 ng/ml). Vispār koncentrācija tendēta būt augstāka vecākiem pacientiem (7 līdz < 18 gadu vecumā) nekā jaunākiem pacientiem (2 līdz <7 gadu vecumā).

Dzimums

Posakonazola farmakokinētika ir līdzīga vīriešiem un sievietēm.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākām personām (24 personām ≥ 65 gadu vecumā) salīdzinājumā ar gados jaunākām personām (24 personām 18 – 45 gadu vecumā) novēroja C_{max} (26%) un AUC (29%) palielināšanos. Tomēr posakonazola drošuma raksturojums, salīdzinot gados jaunus un vecākus pacientus, bija līdzīgs.

Rase

Novērota neliela (16%) posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai AUC un C_{max} samazināšanās melnādainiem cilvēkiem, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Tomēr posakonazola drošības raksturojums, salīdzinot melnādains un baltādains cilvēkus, bija līdzīgs.

Ķermeņa masa

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar ķermeņa masu. Pacientiem, kuriem tā ir > 120 kg, C_{av} ir samazināta par 25%, bet pacientiem, kuriem tā ir < 50 kg, C_{av} ir palielināta par 19%. Tāpēc iesaka stingri kontrolēt, vai par 120 kg smagākiem pacientiem neuzliesmo sēnīšinfekcijas.

Nieru darbības traucējumi

Pēc atsevišķas devas posakonazola suspensijas iekšķīgas lietošanas nekonstatēja nekādus vieglus vai vidēji smagus nieru darbības traucējumus ($n = 18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku, tāpēc deva nav jāpielāgo. Individīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) posakonazola AUC bija ļoti mainīgs [$> 96\%$ MK (mainības koeficients)] salīdzinājumā ar citām “nieru” grupām [$< 40\%$ MK]. Tomēr, tā kā posakonazols netiek nozīmīgā daudzumā izvadīts caur nierēm, smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz posakonazola farmakokinētiku nav paredzama, un devas pielāgošana netiek ieteikta. Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem („A” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem („B”

pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem („C” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (6 pacienti grupā) pēc vienreizējas 400 mg lielas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devas iekšķīgas lietošanas vidējais AUC bija 1,3 -1,6 reizes lielāks nekā atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normālu aknu darbību. Nesaistītās aktīvās vielas koncentrācijas netika noteiktas un nav iespējams izslēgt, ka nesaistītā posakonazola iedarbības intensitāte palielinās vairāk par novēroto kopējā AUC palielināšanos par 60%. Eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) ilgums attiecīgajās grupās palielinājās no aptuveni 27 stundām līdz ~ 43 stundām. Pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem devas korekciju neiesaka, tomēr sakarā ar iespējamu augstāku un ilgāku preparāta koncentrāciju plazmā ieteicams ievērot piesardzību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, ar steroīdu hormonu sintēzes nomākumu saistītā iedarbība novērota arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar posakonazolu. Virsnieru nomākums tika novērots toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, kuriem kopējā iedarbība līdzinājās vai pārsniedza to, kas tiek iegūta ar terapeitiskām devām cilvēkam.

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri saņēma devas ≥ 3 mēnešus zemākā sistēmiskā koncentrācijā nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam. Šādu atradi nekonstatēja pērtiķiem, kuri saņēma devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešu neirotoksicitātes pētījumos suņiem un pērtiķiem netika novērota nekāda funkcionāla iedarbība uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu no sistēmiskās koncentrācijas, kas pārsniedza terapeitiski iegūstamo.

2 gadu pētījumā žurkām tika novērota plaušu fosfolipidoze alveolu dilatācijas un obstrukcijas dēļ. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā pērtiķiem, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 4,6 reizes augstāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, netika novērota ietekme uz elektrokardiogrammām, tostarp QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošuma pētījumā žurkām, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 1,4 reizes lielāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, ehokardiogrāfiski netika konstatētas nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad kopējā sistēmiskā iedarbība bija attiecīgi 1,4 un 4,6 reizes lielāka nekā tiek sasniegta ar cilvēkiem noteiktajām terapeitiskām devām, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo spiedienu (līdz 29 mmHg).

Žurkām veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Koncentrācijā, kas bija zemāka nekā tā, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo mainīgumu. Trušiem posakonazols bija embriotoksisks koncentrācijā, kas pārsniedza to, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām. Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šo ietekmi uz vairošanos uzskata par paredzamu ar ārstēšanas izraisīto iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

Posakonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi neatklāja īpašu bīstamību cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Makrogolģlicerīna hidroksistearāts
Nātrija citrāta dihidrāts

Citronskābes monohidrāts

Simetikona emulsija (kas satur polidimetilsiloksānu, polietilēnglikola sorbitāna tristearātu, metilcelulozi, silikagelu, polietilēnglikola stearātu, sorbīnskābi (E200), benzoscābi (E210) un sērskābi (E513))

Ksantāna sveķi(E415)

Nātrija benzoāts (E211)

Glikozes šķīdums

Glicerīns (E422)

Titāna dioksīds (E171)

Zemeņu aromatizators (satur benzilspirtu un propilēnglikolu)

Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

Pēc pirmās iepakojuma atvēršanas: 30 dienas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Primārais iepakojums ir dzintarkrāsas stikla (III klases) pudele, kas noslēgta ar bērnam neatveramu un bojājumus uzrādošu polipropilēna vāciņu. Piepildītā un noslēgtā pudele ir iepakota kartona kastītē kopā ar polistirola mērkaroti (2,5 ml un 5 ml) suspensijas izsniegšanai un lietošanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBASNUMURS(-I)

EU/1/19/1380/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 25. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200 Pabianice
POLIJA

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
posaconazolam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 40 mg posakonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur glikozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensijas iekšķīgai lietošanai.

105 ml

Mērkarote

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas labi sakratīt.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai un posakonazola tabletes NAV savstarpēji aizstājamas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

30 dienas pēc atvēršanas iznīcināt.

Atvēršanas datums: _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1380/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Posaconazole AHCL

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻUNOSAUKUMS

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
posaconazolam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 40 mg posaconazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur glikozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai
105 ml

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas labi sakratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
30 dienas pēc atvēršanas iznīcināt.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1380/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai posaconazolium

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Posaconazole AHCL un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Posaconazole AHCL lietošanas
3. Kā lietot Posaconazole AHCL
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Posaconazole AHCL
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Posaconazole AHCL un kādam nolūkam tās lieto

Posaconazole AHCL satur zāles, kuras sauc par posakonazolu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par pretsēnīšu līdzekļiem. To lieto daudzu dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai.

Šīs zāles darbojas, nogalinot dažāda veida sēnītes, kas var izraisīt infekcijas, vai pārtraucot to augšanu.

Posaconazole AHCL var lietot pieaugušiem sekojošu sēnīšinfekciju veidu ārstēšanai, kad citas pretsēnīšu zāles nav iedarbojušās vai to lietošanu ir nācies pārtraukt:

- infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* sēnītes suga, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu līdzekļiem amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* sēnītes suga, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B, vai arī tika pārtraukta amfotericīna B lietošana;
- infekcijas, ko izraisa sēnītes un kas izpaužas tādā veidā kā hromoplastomi ko ze un micetoma pacientiem, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar itrakonazolu, vai arī tika pārtraukta itrakonazola lietošana;
- infekcijas, ko izraisījušas *Coccidioides* sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar vienu vai vairākiem amfotericīnu B saturošiem līdzekļiem, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana;
- iepriekš neārstētas mutes dobuma vai rīkles infekcijas (sauktas par „piena sēnīti”), ko izraisa par *Candida* sauktas sēnītes.

Šīs zāles var lietot arī sēnīšinfekciju profilaksei pieaugušajiem, kuriem ir augsts sēnīšinfekcijas risks, piemēram:

- pacientiem, ar novājinātu imūnsistēmu ķīmijterapijas dēļ, kas lietota „akūtas mieloleikozes” (AML) vai „mielodisplastisko sindromu” (MDS) ārstēšanai;
- pacientiem, kuri saņem lielas imunitāti nomācošu līdzekļu devas pēc „asinsrades cilmes šūnu transplantācijas” (*hematopoietic stem cell transplant; HSCT*).

2. Kas Jums jāzina pirms Posaconazole AHCL lietošanas

Nelietojiet Posaconazole AHCL šādos gadījumos ja:

- Jums ir alerģija pret posakonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jūs lietojat: terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimozīdu, halofantrīnu, hinidīnu, jeb kādas zāles, kuru sastāvā ir " melnā rudzu grauda alkaloīdi"; piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu, vai „stafīnus”, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu;
- ja esat tikko sācis lietot venetoklaksu vai Jūsu venetoklaksa deva tiek lēnām palielināta hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanai.

Nelietojiet Posaconazole AHCL, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Posaconazole AHCL lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vairāk informācijas, arī informāciju par to, kā ar Posaconazole AHCL var mijiedarboties citas zāles, lūdzam skatīt tālāk, sadaļā "Citas zāles un Posaconazole AHCL".

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Posaconazole AHCL lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretsēnīšu zālēm, tādām kā ketokonazols, flukonazols, itrakonazols vai vorikonazols;
- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi. Iespējams, Jums šo zāļu lietošanas laikā būs jāveic asinsanalīzes;
- ja Jums rodas smaga caureja vai vemšana, jo šādi stāvokļi var mazināt šo zāļu efektivitāti.
- ja Jums ir traucēts sirds ritms, kas redzams EKG un uzrāda problēmu, kura saucas pagarināts QTc intervāls;
- ja Jums ir sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja;
- ja Jums ir ļoti lēna sirdsdarbība;
- ja Jums ir jebkādi sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir jebkura problēma ar kāliju, magniju vai kalciju līmeni Jūsu asinīs;
- ja Jums ir jālieto vinkristīns, vinblastīns vai citi kapmirtes alkaloīdi (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- ja Jums ir jālieto venetoklakss (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat par to pārliecināts), pirms Posaconazole AHCL lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Posaconazole AHCL lietošanas laikā Jums rodas stipra caureja vai vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo tādā gadījumā zāles var nedarboties, kā paredzēts. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

Bērni

Lūdzu, ņemiet vērā, ka Posaconazole AHCL nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (17 gadus veciem un jaunākiem).

Citas zāles un Posaconazole AHCL

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot.

Nelietojiet Posaconazole AHCL, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai);
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai);
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- pimozīds (lieto Tourette slimības un psihisku slimību ārstēšanai);
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);
- hinidīns (lieto sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai).

Posaconazole AHCL var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var izraisīt ļoti nopietnas sirds ritma izmaiņas:

- jebkuras zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloidi, piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai. Posaconazole AHCL var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var būtiski samazināt asins pieplūdi roku un kāju pirkstiem un izraisīt to bojājumus;
- statīni, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns vai lovastatīns, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- venetoklakss, kad tiek lietots vēža veida – hroniskas limfocitozes (HLL) ārstēšanas sākumā.

Nelietojiet Posaconazole AHCL, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles

Lūdzu, izskatiet augstāk norādīto zāļu sarakstu, kuras nedrīkst lietot Posaconazole AHCL lietošanas laikā. Līdztekus iepriekš minētajām zālēm ir arī citas zāles, kas saistītas ar ritma traucējumu risku, un gadījumā, ja šīs zāles lieto kopā ar Posaconazole AHCL, šis risks var būt palielināts. Lūdzu, pārliedzinieties, ka Jūs esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, kuras lietojat (recepšu vai bezrecepšu).

Noteiktas zāles var palielināt Posaconazole AHCL blakusparādību risku, palielinot posakonazola daudzumu asinīs. Šādas zāles var samazināt Posaconazole AHCL efektivitāti, mazinot Posaconazole AHCL daudzumu asinīs:

- rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat rifabutīnu, Jums vajadzēs veikt asins analīzes un pievērst uzmanību dažām iespējamām rifabutīna blakusparādībām;
- dažas zāles, ko lieto, lai ārstētu vai novērstu krampjus, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons;
- efavirenz un fosamprenavīrs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- zāles, ko lieto, lai mazinātu skābes daudzumu kuņģī, piemēram, cimetidīns un ranitidīns vai omeprazols un citi līdzekļi, ko sauc par protonu sūkņa inhibitoriem.

Posaconazole AHCL var palielināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Tādas zāles ir, piemēram:

- vinkristīns, vinblastīns un citi „vinka alkaloidi” (lieto vēža ārstēšanai);
- ciklosporīns (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- takrolīms un sirolīms (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- rifabutīns (izmanto dažu infekciju ārstēšanai);
- HIV ārstēšanā izmantotās zāles, ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tostarp lopinavīrs un atazanavīrs, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru);
- midazolams, triazolams, alprazolams vai citiem „benzodiazepīniem” (lieto par sedatīviem līdzekļiem un miorelaksantiem);
- diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns citi „kalcijs kanālu blokatori” (izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai)
- digoksīns (izmanto sirds mazspējas ārstēšanai)
- glipizīds vai citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs);
- all-trans-retīnskābe (ATRA), ko sauc arī par tretinoīnu (lieto, lai ārstētu noteiktus asins audzējumus).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliedzināts), pirms Posaconazole AHCL lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Posaconazole AHCL kopā ar uzturu un dzērienu

Lai uzlabotu posakonazola uzsūkšanos, tas, kad vien iespējams, jālieto ēdienreizi laikā vai tūlīt pēc ēdiena vai uztura bagātinātāju dzēriena uzņemšanas (skatīt 3. apakšpunktā “Kā lietot Posaconazole AHCL”).

Informācijas par alkohola ietekmi uz posakonazolu nav.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Posaconazole AHCL lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Nelietojiet Posaconazole AHCL grūtniecības laikā, ja vien tā nav noteicis ārsts.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums iestājas grūtniecība Posaconazole AHCL lietošanas laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Posaconazole AHCL lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Posaconazole AHCL lietošanas laikā Jums var būt reibonis, miegainība vai redzes miglošanās, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai rīkoties ar instrumentiem vai mehānismiem. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus, un sazinieties ar ārstu.

Posaconazole AHCL satur glikozi

Posaconazole AHCL 5 ml suspensija satur aptuveni 1,75 g glikozes. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 5 ml suspensijā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Posaconazole AHCL

Neaizvietojiet posakonazola tabletes ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai, iepriekš nepakonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu, jo tas var izraisīt efektivitātes trūkumu vai paaugstinātu blakusparādību risku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ārsts kontrolēs Jūsu atbildes reakciju un stāvokli, lai noteiktu cik ilgi Posaconazole AHCL ir nepieciešams lietot un vai nav nepieciešams nomainīt dienas devu.

Tālāk tabulā norādītas ieteicamās devas un ārstēšanas ilgums, kas ir atkarīgs no Jūsu infekcijas veida, un ārsts Jums to var individuāli pielāgot. Nepielāgojiet devu pats, kamēr neesat konsultējies ar ārstu, un nemainiet ārstēšanas shēmu.

Kad vien tas iespējams, posakonazols jālieto ēdienreizes vai uztura bagātinātāja dzēriena lietošanas laikā vai nekavējoties pēc tam.

Indikācija	Ieteicamās devas un ārstēšanās ilgums
Pret ārstēšanu nejutīgu sēnīšinfekciju ārstēšana (<i>Invasive aspergillosis, Fusariosis, Chromoblastomycosis/ Mycetoma, Coccidioidomycosis</i>)	Ieteicamās deva ir 200 mg (viena pilna 5 ml karote), kas jālieto četras reizes dienā. Alternatīvi, ja tā ieteicis Jūsu ārsts, Jūs varat lietot pa 400 mg (2 pilnām 5 ml karotēm) divas reizes dienā (ja Jūs spējat abas devas lietot ēšanas vai uztura aizstājēja dzēriena lietošanas laikā vai tūlīt pēc tam).
Pirmreizēja piena sēnītes ārstēšana	Pirmā ārstēšanas dienā ieņemiet 200 mg (vienu 5 ml karoti) līdzekļa vienu reizi. Pēc pirmās dienas ieņemiet pa 100 mg (2,5 ml) reizi dienā.

Nopietnu sēnšinfekciju profilakse	Ieņemiet pa 200 mg (vienai 5 ml karotei) trīs reizes dienā.
-----------------------------------	---

Ja esat lietojis Posaconazole AHCL vairāk nekā noteikts

Ja Jūs uztraucieties par to, ka esat lietojis pārāk lielu devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes darbinieku.

Ja esat aizmirsis lietot Posaconazole AHCL

Ja esat aizmirsis lietot devu paredzētā laikā, ieņemiet to tiklīdz atceraties un turpiniet lietošanu kā parasti. Tomēr, ja tas ir gandrīz vienlaicīgi ar Jūsu nākamo devu, tad ieņemiet devu, kad tā ir paredzēta. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām -Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- slikta dūša vai vemšana, caureja;
- aknu darbības traucējumu pazīmes – piemēram, ādas un acu baltumu dzelte, neparasti tumšs urīns vai gaišas feces, slikta dūša bez redzama iemesla, kuņģa darbības traucējumi, ēstgribas zudums vai neparasts nogurums vai vājums, paaugstinātas aknu enzīmu vērtības asinsanalīzēs;
- alerģiska reakcija.

Citas blakusparādības

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Bieži: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- sāļu līmeņa asinīs izmaiņas, kas redzamas asinsanalīzēs— pazīmes ir, piemēram, apmulsuma vai vājuma sajūta;
- dīvaina sajūta uz ādas, piemēram, nejutīgums, durstoša sajūta, nieze, sajūta, ka pa ādu kaut kas lien, kņudināšana vai dedzināšanas sajūta;
- galvassāpes;
- zems kālija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- zems magnija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums, sāpes vēderā vai kuņģa darbības traucējumi, vēdera pūšanās, sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas;
- grēmas (dedzinoša sajūta krūškurvī, kas paceļas līdz rīklei);
- zems neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asinsķermenīšu) līmenis (neitropēnija)— tādēļ Jums ir lielāka infekciju iespējamība, un tas var parādīties asinsanalīzēs;
- drudzis;
- vājums, reibonis, nogurums vai miegainība;
- izsitumi;
- nieze;
- aizcietējums;
- nepatīkama sajūta taisnajā zarnā.

Retāk: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- anēmija — pazīmes ir, piemēram, galvassāpes, nogurums vai reibonis, elpas trūkums vai bālums, kā arī zems hemoglobīna līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;

- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija), kas redzams asinsanalīzēs — tas var izraisīt asiņošanu;
- zems balto asins šūnu leikocītu līmenis (leikopēnija), kas parādās asinsanalīzēs — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju iespējamība;
- augsts balto asins šūnu eozinofilo leikocītu līmenis (eozinofīlija) — tas iespējams, kad ir iekaisums;
- asinsvadu iekaisums;
- sirdsdarbības ritma traucējumi;
- krampji;
- nervu bojājums (neiropātija);
- sirds ritma traucējumi – tādi, kad parādās elektrokardiogrammā (EKG), sirdsklauves, lēna vai ātra sirdsdarbība, augsts vai zems asinsspiediens;
- zems asinsspiediens
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) — tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- pārtraukta liesas apgādes ar skābekli (liesas infarkts) – tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- smagi nieru darbības traucējumi — pazīmes ir, piemēram, lielāks vai mazāks urīna daudzums vai neparasta urīna krāsa;
- augsts kreatinīna līmenis asinīs — redzams asinsanalīzēs;
- klepus, žagas;
- deguna asiņošana;
- stipras, asas sāpes krūškurvī ieelpas laikā (pleirītiskas sāpes);
- limfmezglu pietūkums (limfadenopātija);
- samazināts jutīgums, īpaši ādas jutīgums;
- trīce;
- augsts vai zems cukura līmenis asinīs;
- redzes miglošanās, jutība pret gaismu;
- matu izkrišana (alopēcija);
- čūlas mutes dobumā;
- drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta,
- sāpes, muguras vai kakla sāpes, roku vai kāju sāpes;
- ūdens aizture (tūska);
- menstruāli traucējumi (patoloģiska vagināla asiņošana);
- bezmiegs;
- pilnīga vai daļēja nespēja runāt;
- mutes pietūkums;
- patoloģiski sapņi vai miega traucējumi;
- koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- gļotādas iekaisums;
- aizlikts deguns;
- apgrūtināta elpošana;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- vēdera pūšanās sajūta;
- no vieglas līdz stipri sliktai dūšai, vemšana, krampji un caureja, ko parasti izraisa vīrus, sāpes vēderā;
- atraugas;
- nervozitāte.

Reti: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- pneimoniya – pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums un izmainītas krāsas gļotu veidošanās;
- augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija), kas var izraisīt būtiskus plaušu un sirds bojājumus;
- ar asinīm saistītas problēmas, piemēram, neparasta asins recēšana vai ilgstoša asiņošana;
- smagas alergiskas reakcijas, tai skaitā arī plaši pūslīšu veida izsitumi un ādas lobīšanās;
- psihiski traucējumi, piemēram, reāli nepastāvošu balsu dzirdēšana vai lietu saskatīšana;
- samaņas zudums;
- problēmas domāt vai runāt, saraustītas kustības, it īpaši nespēja kontrolēt plaukstu kustības;

- insults — pazīmes ir, piemēram, ekstremitāšu sāpes, vājums, nejutīgums vai tirpšana;
- “akls” vai tumšs plankums redzes laukā;
- sirds mazspēja vai sirdslēkme, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un nāves iestāšanos, sirds ritma traucējumi ar pēkšņu nāvi;
- trombi kājās (dziļo vēnu tromboze) — pazīmes ir, piemēram, stipras sāpes vai kāju pietūkums;
- trombi plaušās (plaušu embolija)— pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums vai sāpes elpojot;
- asiņošana kuņģī vai zarnu traktā— pazīmes ir, piemēram, vemšana ar asinīm vai asinis izkārnījumos;
- zarnu nosprostojums (zarnu obstrukcija), it īpaši līkumainās zarnas daļā. Šāda nosprostojuma dēļ zarnu saturs nespēj virzīties tālāk pa zarnu traktu, un pazīmes ir, piemēram, uzpūsta vēdera sajūta, vemšana, izteikts aizcietējums, ēstgribas zudums un spazmas;
- hemolītiski urēmiskais sindroms, kad notiek eritrocītu noārdīšanās (hemolīze), kas iespējama ar nieru mazspēju vai bez tās;
- pancitopēnija jeb zems visu asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- liela izmēra purpur krāsas plankums uz ādas (trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas vai mēles pietūkums;
- depresija;
- redzes dubultošanās;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- virsnieru darbības traucējumi— tie var izraisīt vājumu, nogurumu, ēstgribas zudumu, ādas krāsas pārmaiņas;
- hipofīzes darbības traucējumi— tas var izraisīt zemu dažu hormonu, kuri ietekmē vīrišķo vai sievišķo dzimumorgānu darbību, līmeni asinīs;
- dzirdes traucējumi;
- pseido aldosteronisms, kā rezultātā ir paaugstināts asinsspiediens ar zemu kālija līmeni (uzrādās asins analīzēs).

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- dažiem pacientiem pēc Posaconazole AHCL lietošanas novērots arī apmulsums, taču tā biežums nav zināms.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [Vpielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Posaconazole AHCL

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja 30 dienas pēc pudeles pirmās atvēršanas tajā ir vēl palicis kāds daudzums suspensijas. Lūdzu, atdodiet pudeli ar pāri palikušo suspensiju savam farmaceitam.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Posaconazole AHCL satur

Aktīvā viela ir posakonazols. Katrs mililitrs suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 40 miligramus posakonazola.

Citas suspensijas sastāvdaļas ir makrogolglicerīna hidroksistearāts, nātrijs citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, simetikona emulsija (kas satur polidimetilsiloksānu, polietilēnglikola sorbitāna tristearātu, metilcelulozi, silikagelu, polietilēnglikola stearātu, sorbīnskābi (E200), benzoscābi (E210) un sērskābi (E513)), ksantāna sveķi (E415), nātrijs benzoāts (E211), glikozes šķīdums, glicerīns (E422), titāna dioksīds (E171), zemeņu aromatizētājs (satur benzilspirtu un propilēnglikolu) un attīrīts ūdens.

Posaconazole AHCL ārējais izskats un iepakojums

Posaconazole AHCL ir balta līdz gandrīz balta brīvi plūstoša suspensija, kas ir iepildīta dzintarkrāsas stikla pudelē. Katrai pudelītei klāt ir pievienota mērkarote, lai varētu nomērīt 2,5 un 5 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas devas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

