

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Posaconazole SP 40 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол (*posaconazole*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия
Бяла суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Posaconazole SP е показан за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точка 5.1):

- инвазивна аспергилоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или итраконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарства;
- фузариоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б или пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- хромобластомикоза и мицетома при пациенти, които са рефрактерни на лечение с итраконазол или такива, които имат непоносимост към итраконазол;
- кокцидиоидомикоза при пациенти, рефрактерни на лечение с амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарства;
- Орофарингеална кандидоза: като средство на първи избор при пациенти с тежко заболяване или имунокомпрометирани пациенти, при които се очаква незадоволителен отговор на лечението с локални средства.

Рефрактерност се дефинира като прогресиране на инфекцията или липса на подобрение след минимум 7 дни предходно лечение с ефективна противогъбична терапия.

Posaconazole SP е показан и за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции при следните групи пациенти:

- Пациенти на индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS), при които се очаква лечението да доведе до развитие на протрахирана неутропения и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции;
- Пациенти след трансплантация на хемопоетични стволови клетки, които са на високодозна имunosупресивна терапия с цел профилактика на развитие на реакция на присадката срещу приемника и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде назначено от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции или в профилактиката при рискови пациенти, показани за приложение на позаконазол.

Препоръчваните дози са показани на Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчвана доза в зависимост от показанието

Показание	Доза и продължителност на лечението
Рефрактерни инвазивни гъбични инфекции (ИГФ)/пациенти с непоносимост към други лекарства за ИГФ	400 mg (10 ml) два пъти дневно. При пациенти, които не могат да се хранят или имат непоносимост към хранителни добавки, Posaconazole SP трябва да се прилага в доза 200 mg (5 ml) четири пъти дневно. Продължителността на лечението трябва да се определя от тежестта на подлежащата болест, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.
Орофарингеална канидоза	Еднократна натоварваща доза 200 mg (5 ml) през първия ден, след което 100 mg (2,5 ml) еднократно дневно в продължение на 13 дни. Всяка доза Posaconazole SP трябва да се приема с храна, или с хранителни добавки при пациенти, които не могат да приемат храна, за да се подобри резорбцията му и да се осигури достатъчна експозиция.
Профилактика на инвазивни гъбични инфекции	200 mg (5 ml) три пъти дневно. Всяка доза Posaconazole SP трябва да се приема с храна, или с хранителни добавки при пациенти, които не могат да приемат храна, за да се подобри резорбцията му и да се осигури достатъчна експозиция. Продължителността на лечението трябва да зависи от възстановяването от неутропенията или имunosупресията. При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром профилактиката с Posaconazole SP трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи няколко дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm ³ .

Данните за фармакокинетиката при пациенти с тежки стомашно-чревни смущения (напр. тежка диария) са ограничени. Пациентите с тежка диария трябва да бъдат стриктно проследявани за белези на развитие на неконтролирана гъбична инфекция.

Преди употреба, пероралната суспензия трябва да се разклати добре.

Употреба при нарушена бъбречна функция: Не се очаква бъбречно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на позаконазол и коригиране на дозата не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Употреба при нарушена чернодробна функция: Поради ограничените фармакокинетични данни при пациенти с чернодробни увреждания не може да се препоръча коригиране на дозата. При малък брой от наблюдаваните пациенти с чернодробни увреждания, се наблюдава увеличаване на експозицията и полуживота с редуциране на чернодробната функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Употреба при деца: Безопасността и ефективността при деца и младежи до 18-годишна възраст не е установена, затова позаконазол не се препоръчва за употреба от пациенти под 18-годишна възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Едновременно прилагане с алкалоиди на моравото рогче (вж. точка 4.5).

Едновременно прилагане със субстратите на CYP3A4 терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин, тъй като то може да доведе до повишена плазмена концентрация на тези лекарства, водеща до удължаване на QTc интервала и рядка поява на *torsades de pointes* (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно прилагане с HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин, ловастатин и аторвастатин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност: Няма информация относно кръстосана чувствителност между позаконазол и други противогъбични азоли. Posaconazole SP трябва да се изписва предпазливо на пациенти, свръхчувствителни към други азоли.

Чернодробна токсичност: Чернодробни нарушения (напр. леко до умерено повишение на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза, общ билирубин и/или клинични данни за развитие на хепатит) са съобщавани по време на лечение с позаконазол. Повишаването на чернодробни ензими обикновено е обратимо след преустановяване на лечението, а в отделни случаи стойностите се нормализират без прекъсване на терапията. Макар и рядко, съобщавани са и по-тежки чернодробни нарушения с летален изход.

Позаконазол трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. При тези пациенти удълженият елиминационен полуживот може да доведе до увеличена експозиция.

Контрол на чернодробната функция: Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с Posaconazole SP, трябва да бъдат рутинно мониторираны за развитие на по-тежко чернодробно увреждане. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване на чернодробната функция (най-вече тестове за чернодробна функция и билирубин). Лечението с Posaconazole SP трябва да се преустанови при наличие на клинични белези и симптоми за развитие на чернодробно заболяване.

Удължен QTc интервал: Някои азоли се свързват с удължаване на QTc интервала. Posaconazole SP не трябва да се приема с лекарства, които са субстрати на CYP3A4 и за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Posaconazole SP трябва да се изписва предпазливо на пациенти със състояния на проаритмия като:

- Вроден или придобит удължен QTc интервал
- Кардиомиопатия, особено при наличие на със сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуваща симптоматична аритмия
- Съпътстваща терапия с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други освен упоменатите в част 4.3).

Електролитни нарушения, особено онези свързани с нивата на калий, магнезий или калций, трябва да бъдат наблюдавани и коригирани при необходимост преди и по време на терапията с позаконазол.

Позаконазол е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при изключителни обстоятелства по време на лечение с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Рифабутин: Едновременният прием с позаконазол трябва да бъде избягван, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Рифамицин антибактериални средства (рифампицин, рифабутин), някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) ефавиренц и циметидин. В комбинация концентрациите на позаконазол могат значително да се занижат, затова едновременният прием с позаконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1,75 g глюкоза на 5 ml от суспензията. Пациенти с глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарства върху позаконазол:

Позаконазол се метаболизира чрез UDP глюкурониране (свими от фаза 2) и е субстрат за ефлукса на *p*-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Затова инхибиторите (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, еритромицин и др.) или индукторите (напр. рифампицин, рифабутин, някои антиконвулсанти и др.) на тези клирънсови пътища могат да повишат или съответно да понижат плазмената концентрация на позаконазол.

Рифабутин (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата на плазмената концентрация) на позаконазол съответно до 57 % и 51 %. Едновременният прием на позаконазол и рифабутин или подобни индуктори (напр. рифампицин) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. За ефекта на позаконазол върху плазмените нива на рифабутин вижте по-долу.

Ефавиренц (300 mg веднъж дневно) намалява C_{max} и AUC на позаконазол с 45 % и 50 % съответно. Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

Фенитоин (200 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC на позаконазол с 41 % и съответно 50 %. Съпътстващата употреба на позаконазол и фенитоин или подобни индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, примидон) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

H₂ рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа: Плазмените концентрации на позаконазол (C_{max} и AUC) се редуцират с 39 %, когато позаконазол се приема с циметидин (400 mg два пъти дневно) поради понижена абсорбция, вероятно вследствие намаляване на продукцията на стомашна киселина. Едновременният прием на позаконазол и циметидин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. Въздействието на други H₂ рецепторни антагонисти (напр. фамотидин, ранитидин) и инхибитори на протонната помпа (напр. омепразол), които могат да потиснат стомашната киселинност за няколко часа, върху плазмените нива на позаконазол не е изследвано, но е възможна редукция на бионаличността. Ето защо едновременният прием трябва да се избягва, ако е възможно.

Въздействие на позаконазол върху други лекарства:

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията към CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролimus, атазанавир и мидазолам. Особена предпазливост е необходима при едновременно приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага едновременно със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да бъдат внимателно следени и при необходимост дозата да бъде коригирана. Няколко от проучванията за взаимодействия са проведени със здрави доброволци, при които се постига по-висока експозиция към позаконазол в сравнение с пациенти, приемали същата доза. Ефектът на позаконазол върху субстратите на CYP3A4 би могъл да бъде малко по-слаб при пациенти, отколкото при здрави доброволци и се очаква да варира при различните пациенти поради променливата експозиция на позаконазол. Ефектът от едновременно прилагане с позаконазол върху плазмените нива на субстратите на CYP3A4 може да бъде променлив и при отделния пациент, освен ако позаконазол не се прилага по стриктно стандартизиран начин с храна, отчитайки значителния ефект на храната върху експозицията на позаконазол (вж. точка 5.2).

Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин и хинидин (CYP3A4 субстрати):

Едновременното приложение на позаконазол и терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин е противопоказано. Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещо до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes (вж. точка 4.3).

Алкалоиди на моравото рогче: Позаконазол може да увеличи плазмената концентрация на алкалоидите на моравото рогче (ерготамин и дихидроерготамин), което може да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на позаконазол и ерготови алкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата, метаболизирани от CYP3A4 (напр. симвастатин, ловастатин и аторвастатин): Позаконазол може значително да повиши плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори, метаболизирани от CYP3A4. Лечението с тези инхибитори на HMG-CoA редуктаза трябва да бъде прекъснато по времето на лечението с позаконазол, тъй като повишените нива се свързват с рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

Винка алкалоиди: Позаконазол може да повиши плазмената концентрация на винка алкалоидите (напр. винкристин и винбластин), което може да доведе до невротоксичност. Затова едновременната употреба на позаконазол и винка алкалоиди трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. Ако лекарствата се приемат едновременно, се препоръчва да се обсъди корекция в дозата на винка алкалоидите.

Рифабутин: Позаконазол повишава C_{max} и AUC на рифабутин с 31 % и съответно 72 %. Едновременната употреба на позаконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (виж по-горе за ефекта на рифабутин върху плазмените нива на позаконазол). Ако тези лекарства се приемат едновременно, е препоръчително внимателно проследяване на диференциалното броене и на нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишеното ниво на рифабутин (напр. увеит).

Циклоспорин: При пациенти със сърдечна трансплантация на постоянна доза циклоспорин, позаконазол 200 mg веднъж дневно повишава концентрацията на циклоспорин и налага намаляване на дозата. В клинични проучвания за ефикасност има съобщения за случаи на повишени нива на

циклоспорин, довели до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност и един случай на левкоенцефалопатия с летален изход. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които са на лечение с циклоспорин, дозата на циклоспорина трябва да се намали (напр. до около $\frac{3}{4}$ от предишната доза). Циклоспориновите нива трябва да се следят внимателно по време на съвместното приложение и непосредствено след прекратяване на лечението с позаконазол, като при нужда дозата на циклоспорина трябва да се коригира.

Такролимус: Позаконазол повишава C_{\max} и AUC на такролимус (при единична доза от 0,05 mg/kg телесно тегло) със 121 % и съответно 358 %. В клиничните проучвания за ефикасност са докладвани клинично значими взаимодействия, довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с позаконазол. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които вече приемат такролимус, дозата на такролимус трябва да се намали (напр. до около една трета от дозата, която приемат до момента). След това кръвните нива на такролимус трябва да бъдат проследявани внимателно по време на съвместното приложение и непосредствено след прекъсване на лечението с позаконазол, а дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

Сиролимус: Многократното прилагане на перорален позаконазол (400 mg два пъти дневно в продължение на 16 дни) е повишило C_{\max} и AUC на сиролимус (2 mg единична доза) средно 6,7 и съответно 8,9 пъти (диапазон от 3,1 до 17,5 пъти) при здрави доброволци. Ефектът на позаконазол върху сиролимус при пациенти е неизвестен, но се очаква да варира поради променливата експозиция на позаконазол при пациентите. Едновременното прилагане на позаконазол и сиролимус не се препоръчва и трябва да се избягва, когато това е възможно. Ако едновременното прилагане не може да бъде избегнато, се препоръчва дозата на сиролимус силно да се намали при започване на лечението с позаконазол и най-ниските концентрации на сиролимус в кръвта да се проследяват много често. Концентрациите на сиролимус трябва да се проследяват при започване на лечението, по време на едновременно приложение и при прекъсване на лечението с позаконазол, като дозата на сиролимус съответно се коригира. Трябва да се отбележи, че отношението между най-ниската плазмена концентрация на сиролимус и AUC се променя при едновременно прилагане с позаконазол. В резултат на това най-ниската концентрация на сиролимус, която нормално е в рамките на терапевтичния обхват, може да падне до субтерапевтични нива. Следователно в този случай трябва да се цели най-ниската концентрация да попада в горните стойности на терапевтичния обхват и внимателно да се проследяват клиничните белези и симптоми, лабораторните параметри и тъканните биопсии.

HIV протеазни инхибитори: Тъй като HIV протеазните инхибитори са субстрати на CYP3A4, се очаква позаконазол да увеличи нивата на плазмена концентрация на тези антиретровирусни агенти. След едновременно приложение на перорален позаконазол (400 mg два пъти дневно) с атазанавир (300 mg веднъж дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди, C_{\max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно с 2,6 и съответно 3,7 пъти (диапазон от 1,2 до 26 пъти). След едновременно приложение на перорален позаконазол (400 mg два пъти дневно) с атазанавир и ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди, C_{\max} и AUC на атазанавир са се увеличили средно с 1,5 и съответно 2,5 пъти (диапазон от 0,9 до 4,1 пъти). Добавянето на позаконазол към лечение с атазанавир или лечение с атазанавир плюс ритонавир се свързва с увеличаване на плазмените нива на билирубина. По време на едновременно приложение с позаконазол се препоръчва редовно проследяване на нежеланите реакции и токсичността, които се свързват с антиретровирусните агенти, субстрати на CYP3A4,

Мидазолам и други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4: При изпитване със здрави доброволци, позаконазол (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения мидазолам (0,05 mg/kg) с 83 %. При друго изпитване със здрави доброволци, многократното прилагане на перорален позаконазол (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило C_{\max} и AUC на интравенозния мидазолам (единична доза от 0,4 mg) средно с 1,3 и 4,6 пъти съответно; Позаконазол 400 mg два пъти дневно

за 7 дни е увеличил C_{max} и AUC на интравенозния мидазолам с 1,6 и съответно 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил C_{max} и AUC на пероралния мидазолам (еднократна доза от 2 mg за перорално приложение) с 2,2 и съответно 4,5 пъти. Освен това пероралният позаконазол (200 mg или 400 mg) е удължил средният живот на терминална фаза на мидазолам, от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно прилагане. Поради риск от продължителна седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага едновременно с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам).

Калциеви антагонисти, метаболизирани от CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин): Честото проследяване за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с калциевите антагонисти се препоръчва по време на съвместното приложение с позаконазол. Може да се наложи корекция в дозата на калциевите антагонисти.

Дигоксин: Приемът на други азолни се свързва с повишаване нивото на дигоксина. Затова позаконазол може да повиши плазмената концентрация на дигоксина и нивото на дигоксин трябва да се проследи при започване или прекъсване на лечението с позаконазол.

Сулфанилуреи: Концентрациите на глюкоза се понижават при някои здрави доброволци, когато са приемали глипизид паралелно с позаконазол. Проследяването на глюкозните концентрации се препоръчва при пациенти с диабет.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на позаконазол при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Позаконазол не бива да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

Позаконазол преминава в млякото на пътхове с лактация (вж. точка 5.3). Няма проучвания за екскрецията на позаконазол в човешкото мляко. Кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечение с позаконазол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на позаконазол върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на позаконазол е оценена при > 2 400 пациенти и здрави доброволци, включени в клинични изпитвания, и от постмаркетинговия опит. Най-често докладваните сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, включват гадене, повръщане, диария, повишена температура и повишени нива на билирубин.

Таблица 2. Нежелани реакции, свързани с лечението, по системи и честота

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Нарушения на кръвта и лимфната система Чести: Нечести: Редки:	неутропения тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, лимфаденопатия хемолитично-уремичен синдром, тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, коагулопатия, кръвоизлив
Нарушения на имунната система Чести: Редки:	алергични реакции реакции на свръхчувствителност
Нарушения в ендокринната система Редки:	надбъбречна недостатъчност, понижени нива на гонадотропин в кръвта
Нарушения на метаболизма и храненето Чести: Нечести:	електролитен дисбаланс, анорексия хипергликемия
Психични нарушения Редки:	психотични разстройства, депресия
Нарушения на нервната система Чести: Нечести: Редки:	парестезии, виене на свят, сомнолентност, главоболие гърчове, невропатия, хипоестезии, тремор мозъчно-съдов инцидент, енцефалопатия, периферна невропатия, синкоп
Нарушения на очите Чести: Редки:	замъглено виждане диплопия, скотоми
Нарушения на ухото и лабиринта Редки:	нарушения на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки:	синдром на удължен QT интервал, нарушения на електрокардиограмата [§] , палпитации Torsade de pointes, внезапна сърдечна смърт, камерна тахикардия, кардио-респираторен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
Съдови нарушения Чести: Редки:	хипертония, хипотония белодробна тромбоемболия, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Редки:	белодробна хипертония, интерстициални пневмонии, пневмонити
Стомашно-чревни нарушения Чести: Нечести: Редки:	повръщане, гадене, болки в корема, диария, диспепсия, сухота в устата, флатуленция панкреатит гастроинтестинален кръвоизлив, илеус
Хепато-билиарни нарушения Чести: Нечести:	повишени нива на чернодробните ензими (повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза,

Редки:	повишена ГТТ) хепатоцелуларно увреждане*, хепатит, иктер, хепатомегалия чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, холестаза, хепатоспленомегалия, чернодробна болезненост, астериксис
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Чести: Нечести: Редки:	обриви улцерации в устата, алоpecia синдром на Stevens-Johnson, везикулозен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Нечести:	болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести: Редки:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, повишен серумен креатинин бъбречна тубулна ацидоза, интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Нечести: Редки:	нарушения на менструацията болки в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести: Нечести: Редки:	пирексия (фебрилитет), астения, умора отоци, болки, втрисане, ригор, неразположение оток на език, отоци по лицето
Изследвания Нечести:	промени в серумните нива на лекарства

* Вижте точка 4.4.

§ По време на постмаркетинговия период на проследяване се съобщава за тежко чернодробно увреждане с фатален изход (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания пациентите, приемали позаконазол от 1 600 mg дневно, не са съобщавали за нежелани реакции различни от тези на пациентите, приемали по-ниски дози. Случайно предозиране е отбелязано при пациент, който приемал 1 200 mg два пъти дневно в продължение на три дни. Изследователят не отбелязва нежелани реакции.

Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба – триазолови производни, АТС код: J02A C04.

Механизъм на действие

Позаконазол инхибира ензима ланостерол-14 α -деметилаза (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловата биосинтеза.

Микробиология

Позаконазол е показан да бъде *in vitro* активен срещу следните микроорганизми: *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida spp.* (*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*, *Fusarium spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* и *Rhizopus spp.* Микробиологичните данни показват активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

Резистентност

Установени са отделни клинични случаи на понижена чувствителност към позаконазол. Принципният механизъм на резистентност е придобиването на промени в таргетния протеин, CYP51.

Комбинация с други антимикотични агенти

Прилагането на комбинирана антимикотична терапия не би следвало да намалява ефикасността на позаконазол или другите противогъбични агенти; все пак към момента няма клинично доказателство, че комбинираната терапия ще доведе до допълнителни ползи.

Фармакокинетични/Фармакодинамични взаимоотношения

Наблюдавана е взаимна връзка между отношението на тоналната лекарствена експозиция и MIC (AUC/MIC) и наблюдавания клиничен резултат. Критичното съотношение за пациентите с инфекции, причинени от *Aspergillus*, е ~200. Особено важно е да се направи опит да се осигурят максимални плазмени нива при пациентите, инфектирани с *Aspergillus* (вж. точки 4.2 и 5.2 за препоръчителния режим на дозиране и ефекта на храната върху абсорбцията).

Клинични проучвания

Инвазивна аспергилоза

В несравнително изпитване на спасяваща терапия перорален позаконазол 800 mg дневно в отделни дози е оценен за лечението на инвазивна аспергилоза при пациенти със заболяване, рафрактерно на амфотерицин Б (включително липозомални форми) или итраконазол, или при пациенти с непоносимост към тези лекарства. Клиничните резултати са сравнени с тези от външна контролна група, получена от ретроспективен обзор на медицински данни. Външната контролна група, включва 86 пациенти, лекувани с наличната терапия (както по-горе) в повечето случаи по същото време и на същото място, като пациентите, лекувани с позаконазол. Повечето от случаите с аспергилоза се считат за рефрактерни на предишна терапия, както в групата с позаконазол (88 %), така и във външната контролна група (79 %).

Както е показано в Таблица 3, успешен отговор (пълно или частично овладяване) в края на лечението се наблюдава при 42 % от пациентите, лекувани с позаконазол, в сравнение с 26 % във външната група. Но проучването не е проспективно, рандомизирано и контролирано, така че всички сравнения с външната контролна група трябва да се интерпретират предпазливо.

Таблица 3. Обща ефективност на позаконазол в края на лечението на инвазивна аспергилоза в сравнение с външна контролна група

	Позаконазол	Външна контролна група
Цялостен отговор	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Успех по видове		

Всички микологично потвърдени <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

Fusarium spp.: 11 от 24 пациенти с доказана или вероятна фузариоза са лекувани успешно с позаконазол 800 mg дневно в разделени дози за средно 124 дни и не повече от 212 дни. Измежду 18 пациенти с непоносимост или с инфекции, рефрактерни на амфотерицин Б или итраконазол, 7 пациенти са класифицирани като отговарящи на лечението.

Хромобластомикоза/мицетома: 9 от 11 пациенти са успешно лекувани с позаконазол 800 mg/дневно в разделени дози за средно 268 дни и не повече от 377 дни. Пет от тези пациенти са с хромобластомикоза причинена от *Fonsecaea pedrosoi*, четирима са с мицетома, дължаща се главно на *Madurella* sp.

Кокцидиоидомикоза: 11 от 16 пациенти са успешно лекувани (в края на лечението пълно или частично овладяване на признаците и симптомите, показвани в началото) с позаконазол 800 mg дневно в разделени дози за средно 296 дни и максимум 460 дни.

Лечение на азол-чувствителна орофарингеална кандидоза (ОФК)

Проведено е рандомизирано, сляпо контролирано проучване при HIV-позитивни пациенти с азол-чувствителна орофарингеална кандидоза (при повечето пациенти, включени в проучването, изходно беше изолирана *C. albicans*). Главният критерий в проучването е бил клиничният отговор (дефиниран като излекуване или подобрение) след 14-дневно лечение. Пациентите са били лекувани с позаконазол или флуконазол перорална суспензия (и позаконазол, и флуконазол се били прилагани в доза 100 mg два пъти дневно през първия ден, след което – 100 mg еднократно дневно в продължение на 13 дни).

Клиничният отговор в това проучване е представен в Таблица 4.

Флуконазол няма предимства пред позаконазол по отношение на клиничния ефект както на ден 14, така и 4 седмици след края на лечението.

Таблица 4. Клиничен терапевтичен успех при орофарингеална кандидоза

Крайна цел	позаконазол	флуконазол
Клиничен терапевтичен успех на ден 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Клиничен терапевтичен успех 4 седмици след края на лечението	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Клиничният терапевтичен успех се определя като броят на случаите, показали клиничен отговор (излекуване или подобрение), е разделен на общия брой случаи, подлежащи на анализ.

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ИГИ) (Проучвания 316 и 1899)

При пациенти с висок риск за развитие на инвазивни гъбични инфекции са проведени две рандомизирани, контролирани проучвания за профилактика за развитие на такива инфекции.

Проучване 316 е рандомизирано, двойно-сляпо проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол капсули (400 mg еднократно дневно) при реципиенти след алотенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки с реакция на присадката на приемника (РПП). Главният критерий е бил възникването на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция на 16-а седмица след рандомизация, диагностицирана от независими, външни експерти,

¹ Включва други по-неизвестни или непознати видове.

неинформирани за приеманите медикаменти. Ключовият второстепенен критерий е бил възникването на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция по време на периода на лечение (от първата до последната доза на проучвания лекарствен продукт + 7 дни). Голямата част (377/600, [63%]) от пациентите са били с остра РПП 2 или 3 степен или хронична тежка РПП (195/600, [32,5%]) към началото на проучването. Средната продължителност на лечението е била 80 дни за позаконазол и 77 дни за флуконазол.

Проучване 1899 е рандомизирано сляпо проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) срещу флуконазол суспензия (400 mg еднократно дневно) или итраконазол перорален разтвор (200 mg два пъти дневно) при пациенти с неутропения на цитостатична терапия за лечение на остра миелогенна левкемия или миелодиспластичен синдром. Главният критерий е бил възникването на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция, диагностицирана от независими, външни експерти, неинформирани за приеманите медикаменти, по време на периода на лечение. Ключовият второстепенен критерий е бил възникването на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция 100 дни след рандомизацията. Най-честото основно заболяване е било новодиагностицирана остра миелогенна левкемия (435/602, [72%]). Средната продължителност на лечението е била 29 дни за позаконазол и 25 дни за флуконазол/итраконазол.

И в двете проучвания за профилактично приложение най-честата инфекция, която се развива въпреки профилактиката, е аспергилоза. За резултати от двете проучвания вижте Таблицы 5 и 6. При пациентите на профилактично лечение с позаконазол случаите на развитие на инфекции с *Aspergillus* са били по-редки, отколкото в контролните групи.

Таблица 5. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции.

Проучване	Позаконазол	Контрола ^a	P-стойност
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна ИГИ			
Период на лечение^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Дефиниран период^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

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

b: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до последната доза от проучваните лекарства плюс 7 дни; в проучване 316 е периодът от първата до последната доза на проучваното лекарство плюс 7 дни.

c: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

d: Всички рандомизирани

e: Всички лекувани

Таблица 6. Резултати от клиничните проучвания за профилактика на инвазивни гъбични инфекции.

Проучване	Позаконазол	Контрола ^a	
Част (%) от пациентите с доказана/вероятна аспергилоза			
Период на лечение^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Дефиниран период^c			

1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

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

b: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до последната доза от проучваните медикаменти плюс 7 дни; в проучване 316 е периодът от първата до последната доза на проучваното лекарство плюс 7 дни.

c: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

d: Всички рандомизирани

e: Всички лекувани

В проучване 1899 е установено значително понижение във всички причини за смърт в полза на позаконазол [POS 49/304 (16%) срещу FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p=0,048$]. Въз основа на анализа по Каплан-Майер, вероятността за преживяване до стотния ден след рандомизирането е значително по-висока при пациентите, получавали позаконазол; тази повишена преживяемост се наблюдава както при анализ на всички причини за смърт ($P=0,0354$), така и при анализ на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи ($P=0,0209$).

В проучване 316 общата смъртност е сходна (POS, 25%; FLU, 28%); обаче процентът на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи е значително по-нисък в групата на лечение с POS (4/301) в сравнение с групата на лечение с FLU (12/299; $P=0,0413$).

Употреба при педиатрични пациенти

В проучване за лечение на инвазивни гъбични инфекции са лекувани шестнадесет пациенти на възраст 8-17 години в доза 800 mg/дневно. Наличните данни при тези 16 пациенти говорят, че профилът на безопасност е сходен с този при пациенти ≥ 18 -годишна възраст.

Освен тях, дванадесет пациенти на възраст 13-17 години са лекувани в доза 600 mg/дневно за профилактика на инвазивни гъбични инфекции (проучвания 316 и 1899). Изглежда, че профилът на безопасност при пациентите на възраст < 18 години е сходен с профила на безопасност, наблюдаван при възрастни. Фармакокинетичните данни при 10 от тези пациенти говорят, че фармакокинетичният профил е сходен с този при пациенти на възраст ≥ 18 години.

Безопасността и ефикасността при деца под 18 години не е установена.

Оценка на ЕКГ

Многократни, извършвани на определени интервали от време ЕКГ, събирани в продължение на 12 часа, са направени преди и по време на лечението с позаконазол (400 mg два пъти дневно с високомаслена храна) на 173 здрави мъже и жени доброволци на възраст от 18 до 85 години. Не са наблюдавани клинично значими промени в средния QTc (Fridericia) интервал в сравнение с изходните нива.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Позаконазол се абсорбира средно за t_{max} 3 часа (след прием на храна). Фармакокинетиката на позаконазол е линейна, след еднократен или многократен прием на доза до 800 mg, приета с високомаслена храна. Не е наблюдавано по-нататъшно увеличаване на експозицията, когато дози над 800 mg дневно са приемани от пациенти и здрави доброволци. При постене, AUC нараства в по-малка степен в сравнение с доза над 200 mg. При здрави доброволци, които постят, разделянето на общата дневна доза (800 mg) на по 200 mg четири пъти дневно, в сравнение с 400 mg два пъти дневно, показва повишаване на експозицията на позаконазол с 58 % за 48 часа.

Въздействие на храната върху пероралната абсорбция при здрави доброволци

AUC на позаконазол е около 2,6 пъти по-голяма, когато позаконазол се приема с обезмаслена храна или хранителни добавки (14 грама масленост) и 4 пъти по-голяма, когато се приема с високомаслена храна (~ 50 грама масленост) в сравнение с постното хранене. Позаконазол трябва да се приема с храна или хранителни добавки (вж. точка 4.2).

Разпределение

Позаконазол бавно се абсорбира и бавно се елиминира с голям привиден обем на разпределение (1,774 литра) и има висока степен на протеинно свързване (> 98 %), главно със серумния албумин.

Метаболизъм

Позаконазол няма основни циркулиращи метаболити и е малко вероятно инхибиторите на CYP450 ензими да променят концентрациите му. От циркулиращите метаболити, болшинството са глюкуронови конюгати на позаконазол, със съвсем малки количества наблюдавани оксидативни (CYP450 медиирани) метаболити. Екскретирани метаболити в урината и фецеса представляват приблизително 17 % от приложената радиоактивно маркирана доза.

Екскреция

Позаконазол се елиминира бавно със среден полуживот ($t_{1/2}$) от 35 часа (диапазон от 20 до 66 часа). След приложение на ^{14}C - позаконазол, радиоактивността е възстановена главно във фецеса (77 % от радиоактивно маркираната доза) с главен компонент лекарствен прекурсор (66 % от радиоактивно маркираната доза). Бъбречният клирънс е по-малкият път на елиминиране с 14 % от радиоактивно маркирана доза, екскретирана в урината (< 0,2 % от радиоактивно маркираната доза е лекарствен прекурсор). Стационарно състояние (steady state) е постигнато след 7 до 10 дни многократно приложение.

Фармакокинетика при специални популации

Деца (< 18 години)

След приложение на 800 mg дневно позаконазол в отделни дози за лечение на инвазивни гъбични инфекции, кривата на средните стойности на плазмената концентрация при 12 пациенти на възраст 8 - 17 години (776 ng/ml) е сходна на концентрациите при 194 пациенти от 18 до 64 годишна възраст (817 ng/ml). Няма налични фармакокинетични данни при деца под 8-годишна възраст. В проучванията за профилактично приложение средната стабилна концентрация (C_{av}) на позаконазол при десет подрастващи (на възраст 13-17 години) е сходна с C_{av} , постигната при възрастни (≥ 18 -годишна възраст).

Пол

Фармакокинетиката на позаконазол при мъже и жени е сходна.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Повишение в C_{max} (26 %) и AUC (29 %) е наблюдавано при възрастни пациенти (24 пациенти ≥ 65 годишна възраст) в сравнение с по-млади пациенти (24 пациенти 18 - 45 годишна възраст). Все пак, в клиничните проучвания за ефикасност е установено, че профилът на безопасност при млади пациенти и при такива в напреднала възраст е сходен.

Раса

Има леко понижаване (16 %) на AUC и C_{max} на позаконазол при чернокожи пациенти в сравнение с пациенти от бялата раса. Все пак, профилът на безопасност на позаконазол при чернокожи пациенти и при пациенти от бялата раса е подобен.

Бъбречна недостатъчност

След прилагане на еднократна доза не се наблюдава въздействие при лека и умерена бъбречна недостатъчност ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) върху фармакокинетиката на позаконазол; затова

не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($n=6$, $Cl_{cr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), AUC кривата на позаконазол е силно променлива [$> 96 \% CV$ (коефициент на вариация)] в сравнение с други бъбречни групи [$< 40 \% CV$]. Все пак, тъй като позаконазол не се елиминира значително през бъбреците, не се очаква ефект на тежката бъбречна недостатъчност върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата. Позаконазол не се отделя чрез хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност

В проучване с малък брой пациенти ($n=12$) с чернодробна недостатъчност има повишаване на продължителността на действие, свързано с удължаване на полуживота при пациенти с чернодробна недостатъчност (26,6; 35,3 и 46,1 часа за лека, умерена и тежка чернодробна недостатъчност, сравнени със съответно 22,1 часа при пациенти с нормална чернодробна функция). При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност е отчетено приблизително двойно повишение на равновесната AUC. Поради ограничени фармакокинетични данни при пациенти с чернодробна недостатъчност, позаконазол трябва да се приема с внимание от пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като удълженият полуживот, който може да бъде достигнат, ще доведе до повишаване на експозицията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Както и при другите азоли, при проучвания за токсичност при многократно прилагане на позаконазол, се наблюдават ефекти, свързани с потискане на синтеза на стероидните хормони. Адreno-потискащ ефект се наблюдава при изследванията за токсичност при плъхове и кучета при експозиции, равни или по-големи от тези, наблюдавани при терапевтичните дози у хората.

Невронна фосфолипидоза се наблюдава при кучета, третирани с дози ≥ 3 месеца, при по-ниски системни експозиции от тези, наблюдавани при терапевтични дози у хора. Такъв резултат не е наблюдаван при маймуни, третирани в продължение на една година. В изследвания за невротоксичност, провеждани в продължение 12 месеца при кучета и маймуни, не са наблюдавани функционални ефекти върху централната или периферната нервни системи при дози, по-големи от тези, постигнати терапевтично.

Белодробна фосфолипидоза, водеща до дилатация и обструкция на алвеолите се наблюдава при двугодишно изследване на плъхове. Тези резултати не са непременно показателни за потенциални функционални промени при хората.

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологични изследвания на маймуни за безопасност при многократно приложение, при системни експозиции 4,6 пъти по-високи от експозициите, наблюдавани в терапевтични дози при хората. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологични изследвания на плъхове за безопасност при многократно приложение при системна експозиция 1,4 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) у плъхове и маймуни при системни експозиции 1,4 пъти и 4,6 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози.

Проучвания върху репродуктивната способност, пери- и постнаталното развитие са провеждани при плъхове. При експозиции, по-ниски от тези, наблюдавана у хора при терапевтични дози, позаконазол причинява скелетни изменения и малформации, дистокия, увеличена продължителност на бременността, редуциран брой новородени в едно котило и намалена постнатална жизнеспособност. При зайци позаконазол е ембриотоксичен при експозиции, по-големи от тези, достигнати при терапевтични дози. Както се наблюдава при другите азолни противогъбични агенти, тези ефекти върху репродуктивната способност вероятно се дължат на свързания с лечението ефект върху стероидогенезата.

Позаконазол не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* изследвания. Изследванията за канцерогенност не показват особен риск за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Симетикон
Натриев бензоат (E211)
Натриев цитрат, дихидрат
Монохидрат на лимонената киселина
Глицерол
Ксантанова гума
Течна глюкоза
Титанов диоксид (E171)
Изкуствен аромат на череша, съдържащ бензилов алкохол и пропиленгликол
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Неотваряна опаковка: 2 години

След първото отваряне на опаковката: 4 седмици

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

105 ml перорална суспензия в бутилка от 123 ml (кафяво стъкло тип IV), затворена с пластмасова запушалка (полипропилен), защитена от отваряне от деца, и мерителна лъжица (полистирен) с 2 деления: 2,5 ml и 5 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/321/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 октомври 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Франция

Б УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЯ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА (Картонена опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Posaconazole SP 40 mg/ml перорална суспензия
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа течна глюкоза.
Виж листовката за по-подробна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка от 105 ml с перорална суспензия
Мерителна лъжица

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТНИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Разклатете добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗНИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Всяка бутилка, отворена повече от 4 седмици, трябва да бъде изхвърлена.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/321/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Posaconazole SP

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА (Етикет на бутилката)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Posaconazole SP 40 mg/ml перорална суспензия
позаконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа течна глюкоза.
Виж листовката за по-подробна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка от 105 ml с перорална суспензия
Мерителна лъжица

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Разклатете добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗНИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Всека бутилка, отворена повече от 4 седмици, трябва да бъде изхвърлена.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/321/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Posaconazole SP 40 mg/ml перорална суспензия позаконазол (posaconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Posaconazole SP и за какво се използва
2. Преди да използвате Posaconazole SP
3. Как да използвате Posaconazole SP
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Posaconazole SP
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА POSACONAZOLE SP И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Posaconazole SP принадлежи към групата на лекарства, наречени триазолови противогъбични агенти. Тези лекарства се употребяват за профилактика и лечение на голяма разновидност от гъбични инфекции. Posaconazole SP действа като убива или спира развитието на някои видове гъбички, които могат да причинят инфекции при хората.

Posaconazole SP може да се използва за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни:

- Инфекции, причинени от гъбичките на род *Aspergillus*, които не са показали подобрение по време на лечение с противогъбичните лекарства амфотерицин Б или итраконазол, или когато приемът на тези лекарства е бил спрян;
- Инфекции, причинени от гъбичките на семейство *Fusarium*, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде спряно;
- Инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетом, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- Инфекции, дължащи се на гъбички, наречени *Coccidioides*, които не са показали подобрение при лечение с един или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде спряно;
- Инфекции на устата и гърлото („кандидоза”), причинени от гъбички от вида *Candida*, развила се като първична инфекция.

Posaconazole SP може да се използва за предотвратяване развитието на гъбични инфекции при пациенти, чиято имунна система е потисната от други лекарства или от болести.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ POSACONAZOLE SP

Не приемайте Posaconazole SP

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към позаконазол или към някоя от останалите съставки на Posaconazole SP.
- Ако взимате лекарства, които съдържат алкалоиди на моравото рогче (използвани за лечение на мигрени). Позаконазол може да повиши кръвните нива на тези лекарства, което може да доведе до сериозно намаляване на кръвния поток до някои части на тялото и да увреди тъканите.
- Ако взимате някое от следните лекарства. Позаконазол може да повиши кръвните нива на тези лекарства, което може да доведе до много сериозни смущения в сърдечния ритъм:
 - терфенадин (използван за лечение на алергии)
 - астемизол (използван за лечение на алергии)
 - цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
 - пимозид (използван за лечение на симптома на Tourette)
 - халофантрин (използван за лечение на малария)
 - хинидин (използван за лечение на нарушения на сърдечния ритъм).
- Ако приемате симвастатин, ловастатин, аторвастатин или подобни лекарства, (наречени HMG-CoA редуктазни инхибитори или статини), които се използват за лечение на високите нива на холестерол в кръвта.

Моля прочетете “Прием на други лекарства” за информация относно други лекарства, които могат да взаимодействат с Posaconazole SP.

Обърнете специално внимание при употребата на Posaconazole SP

Потърсете съвет от Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е друго лекарство. Освен горепосочените лекарства, които не бива да се приемат с позаконазол заради риск от смущения в сърдечния ритъм, има и други лекарства, които носят риск за проблеми със сърдечния ритъм, който може да се засили, ако лекарствата се приемат паралелно с позаконазол. Задължително уведомете Вашия лекар за всички лекарства, които взимате (по лекарско предписание или не).

Уведомете Вашия лекар:

- Ако някога сте имали алергична реакция към други лекарства от групата на азолите или триазолите, тук се включват кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол.
- Ако имате или сте имали проблеми с черния дроб. Може да се наложи да Ви се направят специални кръвни тестове докато приемате Posaconazole SP.
- Ако имате проблеми с бъбреците и взимате лекарства, които влияят на бъбреците.
- Ако развиете тежка диария или повръщане, те могат да намалят ефикасността на Posaconazole SP.
- Ако са Ви казвали, че имате някое от следните заболявания:
 - Нарушен сърдечен ритъм, маркиран в електрокардиограма (ЕКГ), която показва проблем, наречен удължен QTc интервал
 - Отслабен сърдечен мускул или сърдечна недостатъчност
 - Много бавен сърдечен пулс
 - Смущения в сърдечния ритъм
 - Проблеми с нивата на калий, магнезий или калций в кръвта.

Posaconazole SP е предназначен за употреба само от възрастни (над 18 години).

Прием на други лекарства

Моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори такива без лекарско предписание.

Моля вижте по-горе списъка с лекарства, които не бива да вземате, докато приемате Posaconazole SP.

Има други лекарства, които понякога могат да се вземат, докато приемате Posaconazole SP, но е необходимо особено внимание.

Някои лекарства могат да повишат (като по този начин евентуално да повишават риска от развитие на нежелани реакции) или понижат (като по този начин намалят ефективността му) кръвните нива на позаконазол.

Лекарствата, които могат да понижат кръвните нива на позаконазол, включват:

- Рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече се лекувате с рифабутин, ще трябва кръвната Ви картина и някои възможни нежелани реакции на рифабутин да се следят.
- Някои лекарства, използвани за лечение или предотвратяване на гърчове като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон.
- Ефавиренц, който се използва за лечение на HIV инфекция.
- Лекарства, използвани за намаляване на стомашната киселинност, като циметидин, ранитидин или омепразол и подобни лекарства, които се наричат инхибитори на протонната помпа.

Posaconazole SP може да повиши (като по този начин евентуално да повиши риска от развитие на нежелани реакции) кръвните нива на някои други лекарства. Те включват:

- Винкристин, винбластин и други винка алкалоиди (използвани при лечение на рак)
- Циклоспорин (използван в трансплантационната хирургия)
- Такролимус и сиролимус (използвани в трансплантационната хирургия)
- Рифабутин (използван при лечение на определени инфекции)
- Лекарства, използвани при лечение на HIV, наречени протеазни инхибитори (включват лопинавир и атазанавир, които се приемат заедно с ритонавир) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)
- Мидазолам, триазолам, алпразолам и подобни лекарства, наречени бензодиазепини (използвани като успокоителни или мускулни релаксанти)
- Дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин и някои от другите лекарства, наречени калциеви антагонисти (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- Дигоксин (използван при сърдечна недостатъчност)
- Сулфанилурейни лекарства като глипизид (използван за лечение на висока кръвна захар).

Прием на Posaconazole SP с храна и напитки

Всяка доза Posaconazole SP трябва да се приема с храна или хранителна добавка, ако не можете да приемате храна, за да се подобри усвояването му. Вижте раздел 3 от листовката за по-подробна информация за това как да приемате суспензията.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че сте бременна, преди да започнете да приемате Posaconazole SP. Не използвайте Posaconazole SP по време на бременност, освен ако Вашият лекар не ви каже. Трябва да използвате ефективна контрацепция докато приемате Posaconazole SP, ако сте жена, която би могла да забременее. Веднага се свържете с Вашия лекар, ако забременеете по време на терапията с Posaconazole SP.

Недейте да кърмите, докато се лекувате с Posaconazole SP.

Шофиране и работа с машини

Няма информация за ефекта на Posaconazole SP върху способността за шофиране и работа с машини. Моля уведомете Вашия лекар, ако усетите какъвто и да е ефект, като сънливост или замълено виждане, който би могъл да доведе до проблеми при шофиране или използване на машини.

Важна информация относно някои от съставките на Posaconazole SP

5 ml от пероралната суспензия Posaconazole SP съдържат приблизително 1,75 g глюкоза. Не трябва да приемате това лекарство, ако имате заболяване, наречено глюкозо-галактозна малабсорбция и трябва да имате предвид това количество глюкоза, ако по някаква причина следите приема на захар.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP трябва да се приема точно както Ви е казал Вашият лекар. Вашият лекар ще следи Вашия клиничен отговор и състоянието Ви, за да определи колко дълго е необходимо да приемате Posaconazole SP и дали се налага промяна в дневната Ви доза.

Показание	Дозировка
Лечение на рефрактерна инвазивна гъбична инфекция	Приемайте по 400 mg (две лъжички от 5 ml) два пъти дневно с храна или с хранителна добавка, ако не можете да приемате храна. Ако не можете да приемате нито храна, нито хранителни добавки, Вашият лекар ще Ви каже да приемате по 200 mg (една лъжичка от 5 ml) четири пъти дневно.
Начално лечение на кандидоза на устната кухина	През първия ден от лечението приемете 200 mg (една лъжичка от 5 ml) еднократно. След първия ден приемайте по 100 mg (2,5 ml) еднократно дневно с храна или хранителна добавка, ако не можете да приемате храна.
Профилактика на тежки гъбични инфекции	Приемайте по 200 mg (една лъжичка от 5 ml) три пъти дневно с храна или с хранителна добавка, ако не можете да приемате храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Posaconazole SP

Ако се притеснявате, че може да сте поели прекалено голяма доза, незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Posaconazole SP

Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом се сетите и продължете както преди това. Все пак, ако приближава време за следващата доза, вземете дозата тогава, когато трябва да я вземете. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Posaconazole SP може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции (проявяват се при поне 1 от 100 пациенти):

Главоболие, замаяност, изтръпване

Сънливост

Гадене (повдигане), липса на апетит, болки в корема, диария, „разстроен” стомах, повръщане, газове, сухота в устата

Повишени чернодробни ензими

Обриви

Слабост, отпадналост

Понижаване на броя на левкоцитите (което може да повиши риска от развитие на инфекция)

Повишена температура
Нарушения на стойностите на солите в кръвта.

Нечести нежелани реакции (проявяват се при поне 1 от 1 000 пациенти):

Анемия, понижен брой на тромбоцитите – клетките, спомагащи за кръвосъсирването, понижен брой на някои типове бели кръвни клетки, уголемени лимфни възли
Алергични реакции
Повишена кръвна захар
Нарушения на сетивността или движенията, треперене, гърчове
Нарушения на сърдечния ритъм, включително сърцебиене (палпитации), отклонения в някои изследвания (напр. в ЕКГ)
Повишено кръвно налягане
Възпаление на панкреаса
Възпаление на черния дроб, чернодробно увреждане, жълтеница (пожълтяване на кожата и очите)
Нарушена бъбречна функция, бъбречна недостатъчност
Менструални нарушения
Замъглено виждане
Опадане на косата, сърбеж
Язви в устата
Треперене, общо неразположение или слабост
Болки в различни части на тялото, включително в мускули и стави, болки в гърба.
Задръжка на течности, промяна в серумните нива на някои лекарства.

Редки нежелани реакции (проявяват се при поне 1 от 10 000 пациенти):

Пневмония и други белодробни увреждания
Понижен брой на всички кръвни клетки, нарушения на кръвосъсирването, кръвоизливи
Тежки алергични реакции, включително разпространени обриви и лющене на кожата
Влошена функция на надбъбречната жлеза
Промени в мозъчните функции, припадъци
Внезапни промени в поведението, затруднения в мисловния процес или речта
Болки, слабост, изтръпване или „мравучкане“ на ръцете или краката
Депресия
Раздвоено виждане, развитие на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
Нарушения на слуха
Сърдечна недостатъчност или инфаркт, нарушения на сърдечния ритъм
Инсулт, тромбоза на мозъчни съдове, съдове на крайниците или белодробни съдове
Кръвоизлив от червата
Възпаление на черния дроб или чернодробна недостатъчност, рядко водещи до смърт
Уголемяване на черния дроб и слезката, чернодробна болезненост
Обриви, подкожни кръвоизливи с кръвонасядания
Възпаление на бъбреците
Болка в гърдите
Отичане на лицето или езика.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ POSACONAZOLE SP

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не замразявайте.

Не използвайте Posaconazole SP след датата на изтичане на срока, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Ако в бутилката е останала суспензия 4 седмици след като сте я отворили за пръв път, не трябва да използвате лекарството. Моля върнете бутилката с останалото в нея количество суспензия на Вашия фармацевт.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Posaconazole SP

- Активното вещество в Posaconazole SP перорална суспензия е позаконазол. Всеки милилитър от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол.
- Другите съставки в суспензията са полисорбат 80, симетикон, натриев бензоат (E211), натриев цитрат-дихидрат, лимонена киселина монохидрат, глицерол, ксантанова гума, течна глюкоза, титанов диоксид (E171), изкуствен черешов аромат, съдържащ бензилов алкохол, пропиленгликол и пречистена вода.

Как изглежда Posaconazole SP и какво съдържа опаковката

Posaconazole SP е бяла на цвят перорална суспензия с вкус на череша и обем 105 ml в бутилка от кафяво стъкло. Към всяка бутилка има мерителна лъжица за измерване на дози от 2,5 и 5 ml от пероралната суспензия.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
Rue de Stalle, 73
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP S.A.
2, rue Louis Pasteur
F-14200 Hérrouville St Clair
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
Ийст Парк Трейд Център
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2
BG-София 1407
Тел.: +359 2 806 3030

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Am Euro Platz 2
A-1120 Wien
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31

Polska
Ul. Taśmowa 7
PL-02-677 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a – 401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 86/PB 86
FIN-02151 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>