

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Posaconazole SP 40 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg posaconazolum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Posaconazole SP je indikován k léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz bod 5.1):

- invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itraconazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itraconazolu nebo u pacientů, kteří itraconazol netolerují;
- kokcidioidomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itraconazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- orofaryngeální kandidóza: léčba první volby u pacientů, kteří mají závažné onemocnění a u imunokompromitovaných pacientů, u nichž se předpokládá špatná odezva na lokální léčbu.

Refrakterita je definována jako progresí infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí terapie účinnými dávkami antimykotik.

Posaconazole SP je také indikován jako prevence invazivních mykotických infekcí u následujících pacientů:

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myelogenní leukémii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých by se mohla rozvinout protrahovaná neutropenie a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) užívající vysokodávkovou imunosupresivní terapii jako prevenci reakce štěpu proti hostiteli, u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mykotických infekcí nebo s podpůrnou léčbou u vysoce rizikových pacientů, pro které je posakonazol indikován z preventivních důvodů.

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Přípavek již není registrován

Tabulka 1. Doporučené dávkování podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/Pacienti s IMI a sníženou tolerancí léčby	400 mg (10 ml) dvakrát denně. U pacientů, kteří netolerují jídlo nebo potravinový doplněk, by se měl Posaconazole SP podávat v dávce 200 mg (5 ml) čtyřikrát denně. Délka léčby by měla být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.
Orofaryngeální kandidóza	Zaváděcí dávka 200 mg (5 ml) jednou denně první den, následně 100 mg (2,5 ml) jednou denně po dobu 13 dní. Ke zvýšení absorpce při perorálním podání a tím k zajištění dostatečné expozice by se měl Posaconazole SP vždy podávat s jídlem, případně s potravinovým doplňkem (u pacientů, kteří nejsou schopni potravu přijímat).
Prevence invazivních mykotických infekcí	200 mg (5 ml) třikrát denně. K usnadnění absorpce při perorálním podání a tím k zajištění dostatečné expozice by se měl Posaconazole SP vždy podávat s jídlem, případně s potravinovým doplňkem (u pacientů, kteří nejsou schopni potravu přijímat). Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem by měla preventivní léčba přípravkem Posaconazole SP začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a měla by pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk v mm ³ .

K dispozici jsou pouze omezená farmakokinetická data o užití přípravku u pacientů s těžkou gastrointestinální poruchou (jako je například těžké průjemové onemocnění). U pacientů s těžkým průjemovým onemocněním nebo zvracením je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nedochází ke vzniku mykotických infekcí.

Perorální suspenzi je třeba před použitím pečlivě protřepat.

Užití u renálního poškození: Vliv renálního poškození na farmakokinetiku posakonazolu se neočekává, úprava dávek se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Užití u jaterního poškození: K dispozici jsou jen omezená farmakokinetická data týkající se pacientů s jaterním poškozením; proto se nelze vyjádřit k případné úpravě dávky. U malého počtu sledovaných subjektů, kteří měli jaterní poškození, došlo k vzestupu expozice léku a prodloužení poločasu spolu s poklesem jaterní funkce (viz body 4.4 a 5.2).

Užití u dětí: Bezpečnost a účinnost u dětí a adolescentů ve věku pod 18 let nebyla stanovena. Proto se užívání posakonazolu u pacientů mladších 18 let nedoporučuje (viz body 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantjin nebo chinidin může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, prodloužení QTc a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.4 a 4.5).

Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).

Přípavek již není registrován

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přecitlivělost: Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené přecitlivělosti mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. Při předpisu přípravku Posaconazole SP pacientům s přecitlivělostí na ostatní azolová antimykotika by se mělo postupovat se zvýšenou opatrností.

Jaterní toxicita: Během léčby posakonazolem byly hlášeny změny jaterních funkcí (např. mírné až střední zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty jaterních testů se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

Posakonazol by měl být u pacientů se závažným jaterním postižením užíván se zvýšenou opatrností. U takovýchto pacientů může prodloužený eliminační poločas vést ke zvýšené expozici léku.

Sledování jaterních funkcí: Pacienti, u kterých se během léčby přípravkem Posaconazole SP objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být rutinně sledováni, zda nedochází k rozvoji závažnějšího jaterního poškození. Sledování pacienta by mělo zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (především hodnoty jaterních testů a bilirubinu). Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, mělo by být zváženo přerušení léčby přípravkem Posaconazole SP.

Prodloužení QTc: Některá azolová antimykotika jsou spojována s prodloužením QTc intervalu. Posaconazole SP nesmí být podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a o kterých se ví, že prodlužují QTc interval (viz bod 4.3 a 4.5). Posaconazole SP by měl být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s proarytmogenními stavy, jako jsou:

- kongenitální nebo získané prodloužení QTc
- kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- sinusová bradykardie
- existující symptomatické arytmie
- současné užívání léčivých přípravků o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny v bodě 4.3).

Poruchy minerálové rovnováhy, obzvláště týkající se hladin draslíku, hořčíku nebo vápníku, by měly být sledovány a korigovány dle potřeby před a během terapie posakonazolem.

Posakonazol je inhibítor CYP3A4 a jen ve zvláštních případech by měl být užíván během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

Rifabutin: Současnému užívání s posakonazolem je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz bod 4.5).

Rifamycinová antibiotika (rifampicin, rifabutin), některá antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz a cimetidin: Koncentrace posakonazolu mohou být významně sníženy v kombinaci; současnému užívání posakonazolu je proto třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 1,75 g glukosy v 5 ml suspenze. Pacienti s malabsorpcí glukosy-galaktosy by tento lék neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol:

Posakonazol je metabolizován přes UDP glukuronizaci (enzymy 2. fáze) a *in vitro* je substrátem pro p-glykoprotein (P-gp) eflux. Proto inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin, claritromycin, erytromycin, atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika, atd.) těchto eliminačních cest mohou zvyšovat nebo respektive snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu.

Rifabutin (300 mg jednou denně) snižoval C_{\max} (maximální plazmatickou koncentraci) a AUC (plochu pod křivkou plazmatických koncentrací) posakonazolu na 57 %, respektive 51 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu nebo podobného induktoru (např. rifampicinu) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Informace týkající se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval C_{\max} a AUC posakonazolu o 45 %, respektive 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenz je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval C_{\max} a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Antagonisté H_2 receptorů a inhibitory protonové pumpy: Plazmatické koncentrace posakonazolu (C_{\max} a AUC) byly sníženy o 39 %, pokud byl posakonazol podáván současně s cimetidinem (400 mg dvakrát denně) díky snížené absorpci, pravděpodobně v důsledku poklesu kyselá žaludeční sekrece. Současnému užívání posakonazolu a cimetidinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Účinek jiných antagonistů H_2 receptorů (např. famotidin, ranitidin) a inhibitorů protonové pumpy (např. omeprazol), které mohou snižovat kyselost žaludeční sekrece až po dobu několika hodin, na plazmatickou hladinu posakonazolu nebyl posuzován, nicméně k poklesu biologické dostupnosti přípravku by mohlo dojít a současné podávání se proto nedoporučuje.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky:

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmto CYP3A4 substrátům, jak je dále uvedeno na příkladu přípravků takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a intravenózních substrátů CYP3A4 a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických hladin vést k nepřijatelným nežádoucím účinkům, měly by být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka by měla být upravena dle potřeby. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání posakonazolu na plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4 se také může mezi jednotlivými pacienty lišit, pokud není posakonazol podáván standardizovaným způsobem spolu s jídlem, vzhledem k známému výraznému vlivu potravy na expozici posakonazolu (viz bod 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4):

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.3).

Námelové alkaloidy: Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotamin a dihydroergotamin), což může vést k ergotizmu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reduktázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin): Posakonazol může značně zvyšovat plazmatické hladiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Léčba s těmito inhibitory HMG-CoA reduktázy by měla být přerušena během léčby s posakonazolem, protože zvýšené hladiny jsou spojovány se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).

Vinka alkaloidy: Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin), což může vést k neurotoxicitě. Proto je třeba se současněmu užívání posakonazolu a vinka alkaloidů vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko. Pokud jsou podávány společně, doporučuje se zvážit úpravu dávky vinka alkaloidů.

Rifabutin: Posakonazol zvyšuje C_{\max} a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současněmu užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše o účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitis).

Cyklosporin: U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšuje posakonazol v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžaduje snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucích k závažným nežádoucím účinkům včetně nefrotoxicity a jednomu fatálnímu případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem by měla být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Plazmatické hladiny cyklosporinu by následně měly být během současného podávání obou přípravků i a po skončení léčby posakonazolem pečlivě monitorovány a dávka cyklosporinu by měla být upravena podle potřeby.

Takrolimus: Posakonazol zvyšuje C_{\max} a AUC takrolimu (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti v jednotlivé dávce) o 121 %, respektive o 358 %. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy klinicky významných interakcí vedoucích k hospitalizaci a/nebo k přerušení léčby posakonazolem. Při zahájení léčby posakonazolem u pacientů, kteří již užívají takrolimus, by měla být dávka takrolimu snížena (např. na přibližně třetinu současné dávky). Poté by se měly pečlivě sledovat hladiny takrolimu v krvi během společného podávání přípravků a po přerušení podávání posakonazolu a dávka takrolimu by měla být podle potřeby upravena.

Sirolimus: Opakované perorální podávání posakonazolu (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých osob v průměru k 6,7 násobnému, respektive 8,9 násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení C_{\max} a AUC přípravku sirolimus (2 mg v jedné dávce). Vliv posakonazolu na pacienty užívající sirolimus není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je společné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem. Koncentrace sirolimu by měly být velmi často monitorovány, zejména pak při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a případně je třeba dávky sirolimu upravit. Je třeba si všimnout, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou klesnout minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, na subterapeutickou úroveň. Proto by se mělo u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a měla by se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům i výsledkům biopsie tkání.

Inhibitory HIV proteázy: Protože inhibitory HIV proteázy patří mezi CYP3A4 substráty, dá se předpokládat, že posakonazol bude zvyšovat plazmatické koncentrace těchto antiretrovirových přípravků. Současné perorální podávání posakonazolu (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru ke 2,6 násobnému, respektive 3,7 násobnému (rozpětí 1,2 až 2,6) zvýšení C_{\max} a AUC atazanaviru. Současné perorální podávání posakonazolu (400 mg dvakrát denně) spolu s atazanavirem a ritonavirem (300/100 mg jednou denně) po dobu 7 dní vedlo u zdravých osob v průměru k 1,5 násobnému, respektive 2,5 násobnému (rozpětí 0,9 až 4,1) zvýšení C_{\max} a AUC atazanaviru. Přidání posakonazolu k léčbě atazanavirem případně atazanavirem v kombinaci s ritonavirem bylo doprovázeno zvýšením plazmatických hladin bilirubinu. Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování případných nežádoucích účinků a projevů toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4: Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) i.v. midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované perorální podávání posakonazolu (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3 násobnému, respektive 4,6 násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení C_{max} a AUC intravenózního midazolamu (0,4 mg v jedné dávce); Podávání posakonazolu 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6 násobnému, respektive 6,2 násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení C_{max} a AUC intravenózního midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly C_{max} a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jedné perorální dávce) 2,2 násobně, respektive 4,5 násobně. Navíc vedlo perorální podávání posakonazolu (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného konečného poločasu midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání.

Vzhledem k riziku prolongované sedace se doporučuje upravit dávku posakonazolu v případě, že je podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (jako je midazolam, triazolam, alprazolam).

Blokátory vápníkových kanálů metabolizované přes CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin): Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování výskytu nežádoucích účinků a toxicity ve vztahu k blokátorům vápníkových kanálů. Může být nutná úprava dávky blokátorů vápníkových kanálů.

Digoxin: Podávání ostatních azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení a přerušování léčby posakonazolem monitorovat.

Sulfonylmočoviny: Koncentrace glukosy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladiny glukosy.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být užíván během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží riziko pro plod.

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka kojících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky posakonazolu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost posakonazolu byla posuzována u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických hodnocení a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě zahrnovaly nevolnost, zvracení, průjem, horečku a zvýšení bilirubinu.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky související s léčbou (TRAE) seřazené dle orgánových systémů a četnosti <i>Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	
Poruchy krve a lymfatického systému Časté: Méně časté: Vzácné:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anémie, eosinofilie, lymfadenopatie hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému Méně časté: Vzácné:	alergické reakce reakce z přecitlivělosti
Endokrinní poruchy Vzácné:	nedostatečnost nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi
Poruchy metabolismu a výživy Časté: Méně časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie hyperglykémie
Psychiatrické poruchy Vzácné:	psychotická porucha, deprese
Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	parestezie, závrať, ospalost, bolest hlavy křeče, neuropatie, hypestezie, tremor cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Oční poruchy Méně časté: Vzácné:	rozmazané vidění diplopie, skotom
Ušní poruchy Vzácné:	porucha sluchu
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	syndrom dlouhého QT ^s , abnormální elektrokardiogram ^s , palpitace torsade de pointes, náhlá smrt, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy Méně časté: Vzácné:	hypertenze, hypotenze plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Vzácné:	plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitis
Gastrointestinální poruchy Časté: Méně časté: Vzácné:	zvracení, nevolnost, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence pankreatitida gastrointestinální krvácení, ileus

Poruchy jater a žlučových cest Časté: Méně časté: Vzácné:	nárůst hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GMT) hepatocelulární poškození*, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie jaterní selhání, cholestatická hepatitida, cholestáza, hepatosplenomegalie, bolestivost jater, asterixis
Poruchy kůže a podkoží Časté: Méně časté: Vzácné:	vyrážka ulcerace úst, alopecie Stevens Johnsonův syndrom, puchýřnatá vyrážka
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Méně časté:	bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté: Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený sérový kreatinin renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů Méně časté: Vzácné:	menstruační poruchy bolest prsou
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Časté: Méně časté: Vzácné:	pyrexie (horečka), astenie, únava otok, bolest, zimnice, malátnost otok jazyka, otok tváře
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde Méně časté:	změněné hladiny léku

[§] Viz bod 4.4.

* Během sledování po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno těžké poškození jater s fatálním vyústěním (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Pacienti, kteří během klinických studií užívali až 1 600 mg posakonazolu/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užil 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Investigátor nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci – triazolové deriváty, ATC kód: J02A C04.

Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*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* a kmeny *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologická data indikují, že posakonazol by měl působit proti kmenům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*, těchto dat však není tolik, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Rezistence

V klinické praxi byly popsány izolované kmeny se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují důkazy pro to, že takováto terapie přinese přídavný prospěch pro pacienta.

Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy:

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivého přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkem. Kritický poměr pro subjekty s infekcí *Aspergillum* byl okolo 200. Je obzvláště důležité snažit se zajistit, aby u pacientů s infekcí *Aspergillum* byly dosaženy maximální plazmatické hladiny (viz body 4.2 a 5.2 pro doporučené dávkovací režimy a účinek potravy na absorpci).

Klinické zkušenosti

Invazivní aspergilóza

Účinnost perorálního posakonazolu 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací „salvage therapy“ studii u invazivní aspergilózy pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální formulace) nebo itrakonazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerovali. Klinické výsledky byly srovnány s externí kontrolní skupinou vytvořenou retrospektivní analýzou zdravotnických záznamů. Externí kontrolní skupina zahrnovala 86 pacientů léčených dostupnou terapií (jak je uvedeno výše) převážně ve stejnou dobu a na stejných místech jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 3, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s určitou rezervou.

Tabulka 3. Celková účinnost posakonazolu na konci léčby invazivní aspergilózy ve srovnání s externí kontrolní skupinou

	Posakonazol	Externí kontrolní skupina
Celková odpověď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspěch dle rodu		
Vše mykologicky potvrzeno <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 z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně léčeno posakonazolem v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 124 dní (medián), maximum bylo 212 dní. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce rezistentní k amfotericinu B či itrakonazolu, bylo sedm pacientů označeno jako respondéři.

Chromoblastomykóza/Mycetom: 9 z 11 pacientů bylo úspěšně léčeno posakonazolem v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 268 dní (medián), maximum bylo 377 dní. Pět z těchto pacientů mělo chromoblastomykózu způsobenou *Fonsecaea pedrosoi* a 4 měli mycetom, většinou způsobený kmeny *Madurella*.

Kokcidioidomykóza: 11 z 16 pacientů bylo úspěšně léčeno (na konci léčby celkové nebo částečné vymizení známek a příznaků přítomných při zahájení terapie) posakonazolem v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 296 dní (medián), maximum bylo 460 dní.

Léčba pacientů s orofaryngeální kandidózou (OFK) citlivou na azoly

Randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená, kontrolovaná studie byla provedena u HIV infikovaných pacientů s orofaryngeální kandidózou citlivou na léčbu azoly (u většiny pacientů byla při zařazení do studie diagnostikována *C. albicans*). Primárním ukazatelem účinnosti léčby byla klinická úspěšnost (definovaná jako vyléčení nebo zlepšení stavu) po 14 dnech léčby. Pacienti byli léčeni perorální suspenzí posakonazolu nebo flukonazolu (u obou, posakonazolu i flukonazolu, bylo podávání následující: 100 mg dvakrát denně 1. den a následně 100 mg jednou denně po dobu 13 dní).

Klinická odpověď na léčbu ve výše uvedené studii je uvedena v následující tabulce 4. Prokázalo se, že léčba posakonazolem nebyla horší než léčba flukonazolem, pokud jde o klinickou úspěšnost hodnocenou jak ve 14. den léčby, tak po 4 týdnech od jejího skončení.

Tabulka 4. Klinická úspěšnost u pacientů s orofaryngeální kandidózou

Cílový parametr	Posakonazol	Flukonazol
Klinická úspěšnost 14. den léčby	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinická úspěšnost 4 týdny po skončení léčby	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinická úspěšnost byla definovaná jako počet případů, u kterých došlo ke klinické odpovědi (vyléčení nebo zlepšení stavu) dělený celkovým počtem analyzovatelných případů.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (Studie 316 a 1899)

Dvě randomizované, kontrolované studie preventivního podání byly provedeny u pacientů s vysokým rizikem rozvoje invazivních mykotických infekcí.

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovávající perorální suspenzi posakonazol (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním parametrem účinnosti

¹ Zahnuje další méně běžné kmeny nebo neznámé kmeny

byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní v případě flukonazolu.

Studie 1899 byla randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená studie porovnávající perorální suspenzi posakonazol (200 mg třikrát denně) se suspenzí flukonazolu (400 mg jednou denně) případně perorálního roztoku itraconazolu (200 mg dvakrát denně) u pacientů s neutropenií léčených cytotoxickou chemoterapií pro akutní myelogenní leukémii nebo myelodysplastické syndromy. Primárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v průběhu léčebného období potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI 100 dní po randomizaci. Nově diagnostikované případy AML byly nejčastějším primárním onemocněním (435/602, [72 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 29 dní v případě posakonazolu a 25 dní v případě flukonazolu/itraconazolu.

Aspergilóza byla u obou studií preventivního podání nejčastější akutní infekcí. V tabulce 5 a 6 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence nově propuknuvších aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 5. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol	Kontrolní skupina ^a	P-hodnota
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI			
Léčebné období^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Pevně stanovené období^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = posakonazol.

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizováni

e: Všichni léčení

Tabulka 6: Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol	Kontrolní skupina ^a	
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou aspergilózou			
Léčebné období^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Pevně stanovené období^c			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol.

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčebného přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčení

V rámci Studie 1899 byla mortalita (ať už z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$). Na základě Kaplan-Meierova odhadu byla pravděpodobnost přežití do 100. dne po randomizaci výrazně vyšší u pacientů léčených posakonazolem; tento pozitivní efekt na přežití byl prokázán jak v případě, že byly posuzovány všechny příčiny úmrtí ($P=0,0354$), tak v případě posuzování pouze úmrtí v důsledku IMI ($P=0,0209$).

V rámci studie 316 byla celková mortalita srovnatelná (POS, 25 %; FLU, 28 %); nicméně podíl úmrtí v důsledku IMI byl významně nižší u skupiny POS (4/301) v porovnání se skupinou FLU (12/299; $P=0,0413$).

Užití u pediatrických pacientů

Šestnáct pacientů ve věku 8-17 let bylo v rámci studie léčeno dávkou 800 mg/denně pro invazivní mykotickou infekci. Na základě dostupných údajů získaných u 16 z těchto pacientů se zdá být bezpečnostní profil srovnatelný s pacienty ve věku ≥ 18 let.

Dále bylo léčeno dvanáct pacientů ve věku 13-17 let dávkou 600 mg denně v rámci profylaxe IMI (Studie 316 a 1899). Bezpečnostní profil u těchto pacientů < 18 let se zdá být srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Na základě farmakokinetických dat u 10 z těchto pediatrických pacientů lze konstatovat, že farmakokinetický profil je srovnatelný s pacienty ve věku ≥ 18 let.

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena.

Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

Před zahájením a během podávání posakonazolu (400 mg dvakrát denně s jídlem s vysokým obsahem tuku) bylo pořízeno v průběhu 12ti hodinového intervalu několik záznamů EKG, vždy ve srovnatelnou dobu, u 173 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve věku 18 až 85 let. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v průměrném intervalu QTc (Fridericia) v porovnání s výchozí hodnotou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Posakonazol je absorbován s mediánem t_{\max} 3 hodiny (u pacientů přijímajících potravu). Farmakokinetika posakonazolu je lineární po podání jednotlivé a opakované dávky až do 800 mg, užití s jídlem s vysokým obsahem tuku. Při podávání denních dávek vyšších než 800 mg denně pacientům a zdravým dobrovolníkům nebyl pozorován žádný další vzestup expozice léku. Nalačno byl vzestup AUC menší než proporcionální po dávce vyšší než 200 mg. U zdravých dobrovolníků ve stavu nalačno zvyšovalo rozdělení celkové denní dávky (800 mg) na 200 mg čtyřikrát denně expozici posakonazolu za 48 hodin o 58 % ve srovnání s podáním 400 mg dvakrát denně.

Vliv potravy na orální absorpci u zdravých dobrovolníků

AUC posakonazolu je přibližně 2,6 krát větší, pokud je podán s netučným jídlem nebo nutričním doplňkem (14 gramů tuku), a 4 krát větší, pokud je podán s jídlem s vysokým obsahem tuku (okolo 50 gramů tuku) ve srovnání se stavem nalačno. Posakonazol je vhodné podávat s jídlem nebo nutričním doplňkem (viz bod 4.2).

Distribuce

Posakonazol je pomalu vstřebáván a pomalu eliminován, s velkým zdanlivým distribučním objemem (1 774 litrů) a je vysoce vázaný na proteiny (> 98 %), především na sérový albumin.

Metabolismus

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity a není pravděpodobné, že je jeho koncentrace ovlivňována inhibitory enzymů CYP450. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % podané radioaktivně značené dávky.

Exkrece

Posakonazol je pomalu eliminován s průměrným poločasem ($t_{1/2}$) 35 hodin (rozsah od 20 do 66 hodin). Po podání ^{14}C posakonazolu byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, s 14 % radioaktivně označené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně označené dávky je mateřská látka). Při opakovaném podávání je rovnovážný stav dosažen po 7 až 10 dnech.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Děti (< 18 let)

Po podání 800 mg posakonazolu denně v rozdělené dávce při léčbě invazivních mykotických infekcí, byla průměrná plazmatická koncentrace u 12 pacientů ve věku 8 - 17 let (776 ng/ml) podobná koncentracím u 194 pacientů ve věku 18 - 64 let (817 ng/ml). Pro pacienty mladší 8 let nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data. Obdobně byla ve studiích preventivního podávání průměrná koncentrace posakonazolu (C_{av}) v ustáleném stavu u deseti dospívajících (ve věku 13-17 let) srovnatelná s C_{av} u dospělých (≥ 18 let).

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Byl pozorován vzestup C_{\max} (26 %) a AUC (29 %) u starších subjektů (24 subjektů ≥ 65 let věku) v porovnání s mladšími subjekty (24 subjektů 18 - 45 let věku). Nicméně v rámci hodnocení klinické účinnosti bylo zjištěno, že bezpečnostní profil posakonazolu je u mladých a starších pacientů srovnatelný.

Rasa

U subjektů černošské rasy byl pozorován mírný pokles (16 %) AUC a C_{\max} posakonazolu ve srovnání s bělochy. Nicméně bezpečnostní profil posakonazolu u černochů a bělochů byl podobný.

Renální poškození

Po podání jednotlivé dávky nebyl pozorován žádný vliv mírné až střední renální insuficience ($n=18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů se závažným renálním poškozením ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [> 96 % CV (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [< 40 % CV]. Nicméně, protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv závažného renálního poškození na farmakokinetiku posakonazolu není tedy předpokládán a není zapotřebí úpravy dávek. Posakonazol se neodstraňuje z krve hemodialýzou.

Jaterní poškození

Ve studii na menším množství subjektů ($n=12$), kteří měli jaterní poškození, byl pozorován vzestup expozice spojený s prodloužením poločasu u pacientů s jaterním postižením (26,6, 35,3 a 46,1 hodin pro skupinu s mírnou, střední a závažnou insuficiencí ve srovnání s 22,1 hodin u subjektů s normální jaterní funkcí). Přibližně dvojnásobný vzestup rovnovážného stavu AUC je odhadován u pacientů se závažným jaterním poškozením. Vzhledem k omezenému množství údajů o farmakokinetice u pacientů s jaterním poškozením by měl být posakonazol užíván u pacientů se závažným jaterním poškozením s opatrností, protože prodloužený poločas, který se může vyskytnout, vede ke zvýšené expozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Jak bylo pozorováno u jiných azolových antimykotik, účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů se objevují ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu. Při studiích toxicity na potkanech a psech byly pozorovány tlumivé účinky na nadledviny při expozici stejně nebo větší, než jsou terapeutické dávky dosahované u lidí.

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici než jsou terapeutické dávky dosahované u lidí. Tento nález nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve dvanácti-měsíční studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálních nebo periferních nervových systémů při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

Ve 2-leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenají nutně potenciál k funkčním změnám u lidí.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při systémové expozici 4,6 krát vyšší, než jsou expozice dosahované při terapeutických dávkách u lidí. Echokardiografy neukázaly žádné známky kardiální dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u potkanů při systémové expozici 1,4 krát vyšší, než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mmHg) při systémové expozici 1,4 krát vyšší (potkani) a 4,6 krát vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, peri- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech. Při expozicích nižších, než jakých je dosahováno při terapeutických dávkách u lidí, vedl posakonazol ke změnám ve vývoji skeletu a k malformacím, dystocii, prodloužené době gestace, snížené průměrné porodní hmotnosti mláďat a změnám postnatálního vývoje. U králíků byl posakonazol embryotoxický při expozici větší, než jaká je dosahována při terapeutických dávkách. Jak bylo pozorováno u ostatních azolových antimykotik, tyto účinky na reprodukci jsou považovány za s léčbou související účinky na steroidogenezi.

Posakonazol nebyl genotoxický ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích. Studie karcinogenicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Simetikon
Natrium-benzoát (E211)
Dihydrát citronanu sodného
Monohydrát kyseliny citronové
Glycerol
Xanthanová klovatina
Tekutá glukosa
Oxid titaničitý (E171)
Třešňové aroma obsahující benzylalkohol a propylenglykol
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený obal: 2 roky

Po prvním otevření obalu: 4 týdny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

105 ml perorální suspenze v lahvi o objemu 123 ml (hnědé sklo, typ IV) zavřená plastickým dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) a odměrnou lžičkou (polystyren) s dvěma ryskami: 2,5 ml a 5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/321/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. října 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

Přípavek již není registrován

Příbavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

LAHEV (Vnější krabička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Posaconazole SP 40 mg/ml perorální suspenze
posaconazolium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg posaconazolium.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také tekutou glukosu.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Jedna lahev se 105 ml perorální suspenze
Odměrná lžička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím dobře protřepat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Jakékoliv množství přípravku zbývající čtyři týdny po otevření lahve by mělo být znehodnoceno.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/321/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Posaconazole SP

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHEV (Štítek lahve)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Posaconazole SP 40 mg/ml perorální suspenze
posaconazolium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg posaconazolium.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také tekutou glukosu.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Jedna lahev se 105 ml perorální suspenze
Odměrná lžička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím dobře protřepat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Jakékoliv množství přípravku zbývající čtyři týdny po otevření lahve by mělo být znehodnoceno.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/321/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Posaconazole SP 40 mg/ml perorální suspenze posaconazolium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli nežádoucí účinek vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Posaconazole SP a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Posaconazole SP užívat
3. Jak se Posaconazole SP užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Posaconazole SP uchovávat
6. Další informace

1. CO JE POSACONAZOLE SP A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Posaconazole SP patří do skupiny léků zvaných triazolová antimykotika. Tyto léky jsou užívány k prevenci a léčbě široké řady mykotických (houbových) infekcí. Posaconazole SP účinkuje usmrcením některých typů hub, které mohou způsobovat infekci u lidí, nebo zastavením jejich růstu.

Posaconazole SP lze použít k léčbě následujících typů houbových infekcí u dospělých:

- Infekce způsobené houbami kmene *Aspergillus*, které se nezlepšily během léčby antimykotickými přípravky amfotericin B nebo itrakonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky přerušena;
- Infekce způsobené houbami kmene *Fusarium*, které se nezlepšily během léčby amfotericinem B nebo pokud musela být léčba amfotericinem B přerušena;
- Infekce způsobené houbami, které způsobují nemoci známé jako chromatoblastomykóza a mycetom, které se nezlepšily během léčby itrakonazolem, nebo pokud musela být léčba itrakonazolem přerušena;
- Infekce způsobené houbami zvanými *Coccidioides*, které se nezlepšily během léčby jedním nebo více z následujících přípravků: amfotericin B, itrakonazol nebo flukonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky přerušena;
- Infekce v oblasti úst nebo hrdla (známé také jako „soor“) způsobené houbou zvanou *Candida*, které doposud nebyly léčené.

Posaconazole SP je možno používat k prevenci mykotických infekcí u pacientů s imunitním systémem potenciálně oslabeným v důsledku jiných léčiv nebo onemocnění.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE POSACONAZOLE SP UŽÍVAT

Neužívejte Posaconazole SP

- Jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku přípravku Posaconazole SP.

- Jestliže užíváte léky, které obsahují námelové alkaloidy (užívány v léčbě migrény) Posakonazol může zvýšit hladinu těchto léků v krvi, což může vést k závažnému snížení přítoku krve do některých částí těla a k poškozeným tkáním.
- Jestliže užíváte jakékoliv následující léky. Posakonazol může zvýšit hladiny těchto léků v krvi, což může vést k velice závažným poruchám srdečního rytmu:
 - terfenadin (užíván v léčbě alergií)
 - astemizol (užíván v léčbě alergií)
 - cisaprid (užíván k léčbě žaludečních obtíží)
 - pimozid (užíván k léčbě příznaků Tourettova syndromu)
 - halofantrin (užíván k léčbě malárie)
 - chinidin (užíván k léčbě poruch srdečního rytmu).
- Pokud užíváte simvastatin, lovastatin, atorvastatin či jiné podobné léky (nazývané inhibitory HMG-CoA reductázy nebo statiny), které jsou užívány k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi.

Prosíme přečtěte si kapitulu „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“, kde najdete informace o dalších lécích, které se mohou s přípravkem Posaconazole SP vzájemně ovlivňovat.

Zvláštní opatření při použití přípravku Posaconazole SP je zapotřebí

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Kromě léků zmíněných výše, které nesmí být užívány s posakonazolem pro nebezpečí vzniku poruch srdečního rytmu, existují další léky, které přináší riziko srdečních potíží, které se může zvýšit při užívání s posakonazolem. Prosím informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (předepsané i volně prodejné).

Informujte svého lékaře:

- Jestliže jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiný lék ze skupiny azolů nebo triazolů. Tyto zahrnují ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol.
- Jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby přípravkem Posaconazole SP provést speciální krevní testy.
- Jestliže máte potíže s ledvinami nebo pokud užíváte léky ovlivňující ledviny.
- Pokud se u Vás objeví závažný průjem nebo zvracení, neboť oba tyto stavy mohou omezit účinnost přípravku Posaconazole SP
- Jestliže Vám bylo někdy řečeno, že máte některou z následujících onemocnění:
 - Abnormální záznam srdečního rytmu (EKG), který ukazuje na problém zvaný dlouhý QTc interval
 - Slabost srdečního svalu nebo srdeční selhávání
 - Velmi pomalou činnost srdce
 - Jakékoliv poruchy srdečního rytmu
 - Jakékoliv potíže s množstvím draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.

Prosím mějte na paměti, že Posaconazole SP je určen pouze pro užití u dospělých (starších 18 let).

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Prosíme přečtěte si výše uvedený seznam léčiv, které nesmí být užívány, pokud užíváte přípravek Posaconazole SP.

Existují léky, které můžete někdy během léčby přípravkem Posaconazole SP dostávat, ale při jejichž použití je nezbytná zvýšená opatření.

Některé léky mohou zvýšit hladinu posakonazolu v krvi (a tím zvýšit riziko jeho nežádoucích účinků) nebo ji snížit (což může mít za následek jeho nedostatečnou účinnost).

Léky, které mohou snížit hladinu posakonazolu v krvi:

- Rifabutin a rifampicin (užívány k léčbě některých infekcí). Pokud jste již léčen(a) rifabutinem, bude potřeba sledovat Váš krevní obraz a některé z možných nežádoucích účinků rifabutinu.

- Některé léky užívané k léčbě nebo prevenci záchvatů, jako jsou fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon.
- Efavirenz používaný k léčbě infekce HIV.
- Léky užívané ke snížení kyselosti žaludku, jako jsou cimetidin a ranitidin nebo omeprazol a podobné léky ze skupiny takzvaných inhibitorů protonové pumpy.

Posaconazole SP může zvýšit hladinu některých jiných léků v krvi (a tím zvýšit riziko jejich nežádoucích účinků). Mezi tyto léky patří:

- Vinkristin, vinblastin a ostatní vinka alkaloidy (užívány k léčbě rakoviny)
- Cyklosporin (užívaný u transplantací)
- Takrolimus a sirolimus (užívaný u transplantací)
- Rifabutin (užívaný k léčbě některých infekcí)
- Léky užívané k léčbě HIV zvané inhibitory proteáz (zahrnující lopinavir a atazanavir, které jsou podávány s ritonavirem) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)
- Midazolam, triazolam, alprazolam a některé podobné léky zvané benzodiazepiny (užívány jako sedativa nebo ke snížení napětí svalů)
- Diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin a některé další léky zvané blokátory vápníkových kanálů (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- Digoxin (užívaný k léčbě srdečního selhání)
- Deriváty sulfonylurei jako je glipizid (užívány k léčbě vysokého obsahu cukru v krvi).

Užívání přípravku Posaconazole SP s jídlem a pitím

Každá dávka přípravku Posaconazole SP by měla být užívána s jídlem nebo potravinovým doplňkem (v případě, že nejste schopni/schopna stravu přijímat), aby byl přípravek dobře absorbován v zažívacím traktu. Pro více informací o tom, jak užívat suspenzi, viz bod 3 této příbalové informace.

Těhotenství a kojení

Dříve než začnete užívat Posaconazole SP, informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná. Neužívejte Posaconazole SP během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař. Pokud jste v plodném věku, měla byste užívat během léčby přípravkem Posaconazole SP účinnou antikoncepci. Pokud během léčby přípravkem Posaconazole SP otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

Během léčby přípravkem Posaconazole SP nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nejsou k dispozici žádné informace o účinku přípravku Posaconazole SP na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje. Prosím, informujte svého lékaře, pokud se u Vás dostaví jakékoliv příznaky, které by Vám mohly způsobit potíže při řízení nebo obsluze strojů, jako je ospalost nebo rozmazané vidění.

Důležité informace o některých složkách přípravku Posaconazole SP

Posaconazole SP obsahuje přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze. Neměl(a) byste tento lék užívat, pokud trpíte nemocí zvanou glukózová-galaktózová malabsorpce a pokud potřebujete z nějakého důvodu sledovat svůj denní přísun cukru, měl(a) byste toto množství vzít do úvahy.

3. JAK SE POSACONAZOLE SP UŽÍVÁ

Vždy užívejte Posaconazole SP přesně podle pokynů svého lékaře. Váš lékař bude sledovat Vaši odpověď a stav, aby stanovil, jak dlouho je třeba Posaconazole SP užívat a zda je třeba upravit Vaši denní dávku.

Indikace	Dávka
Léčba refrakterních (vůči jiné léčbě rezistentních) mykotických infekcí	Užívejte 400 mg (dvě lžičky po 5 ml) suspenze dvakrát denně spolu s jídlem nebo potravinovým doplňkem v případě, že nejste schopni stravu přijímat. Pokud nejste schopni/schopna

	přijímat potravu nebo potravinový doplněk, lékař Vám doporučí užívat 200 mg (jedna lžička po 5 ml) čtyřikrát denně.
Počáteční léčba sooru - tj. kvasinkové infekce dutiny ústní a hltanu	První den léčby užíjte jedenkrát 200 mg (jedna lžička po 5 ml). Po prvním dni užívejte 100 mg (2,5 ml) jednou denně s jídlem nebo potravinovým doplňkem v případě, že nejste schopni stravu přijímat.
Prevence závažných mykotických infekcí	Užívejte 200 mg (jedna lžička po 5 ml) třikrát denně s jídlem nebo potravinovým doplňkem v případě, že nejste schopni stravu přijímat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Posaconazole SP, než jste měl(a)

Pokud se obáváte, že jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo jiného zdravotnického odborníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Posaconazole SP

Pokud jste vynechal(a) dávku, užíjte ji ihned poté, co si vzpomenete, a potom pokračujte jako předtím. Nicméně pokud je již téměř doba pro Vaši další dávku, užíte Vaši dávku až v tomto předepsaném čase. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Posaconazole SP nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky (objevující se alespoň u 1 ze 100 pacientů) jsou:

Bolest hlavy, závrať, necitlivost nebo brnění

Spavost

Nevolnost (pocit na zvracení), ztráta chuti k jídlu, bolest břicha, průjem, podráždění žaludku, zvracení, plynatost, sucho v ústech

Abnormální hodnoty jaterních testů

Vyrážka

Slabost, únava

Pokles počtu bílých krvinek (který může zvýšit riziko infekcí)

Horečka

Abnormální množství solí v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (objevující se alespoň u 1 z 1 000 pacientů) jsou:

Anémie, nízký počet buněk zvaných destičky, které napomáhají srážení krve, nízký počet některých typů bílých krvinek, zvětšení lymfatických uzlin

Alergické reakce

Vysoké plazmatické hladiny glukózy

Porucha citlivosti, pohyblivosti, třes, křeče

Poruchy srdečního rytmu včetně velmi rychlé srdeční činnosti (palpitace), abnormální nálezy při vyšetření srdce (např. EKG, které zobrazuje srdeční rytmus)

Nízký nebo vysoký krevní tlak

Pankreatitida (zánět slinivky břišní)

Hepatitida (zánět jater), poškození jater, žloutenka (žluté zbarvení kůže a sliznic nebo očí)

Problémy s funkcí ledvin, selhání ledvin

Menstruační poruchy

Rozmazané vidění

Úbytek vlasů, svědění

Vředy v ústech

Třes, celkový pocit nemoci nebo slabosti

Rozptýlená bolest po těle, včetně svalů a kloubů, bolest zad

Retence (zadržování) tekutin, změna plazmatických hladin jiných léků

Vzácné nežádoucí účinky (vyskytující se alespoň u 1 z 10 000 pacientů) jsou:

Pneumonie a jiné plicní poškození
Nízký počet všech krevních buněk, poruchy srážlivosti, krvácení
Závažné alergické reakce, včetně rozsáhlé puchýřnaté vyrážky a odlupování kůže
Snížená funkce nadledvin
Poruchy funkce mozku, mdloby
Náhlé změny chování, potíže s myšlením nebo řečí
Bolest, slabost, necitlivost nebo mravenčení v noze či ruce
Deprese
Dvojitě vidění, slepá nebo tmavá skvrna v zorném poli
Potíže se sluchem
Srdeční selhání nebo infarkt myokardu, poruchy srdečního rytmu
Mrtvice, krevní sraženiny v mozku, končetinách nebo plicích
Krvácení do střeva
Zánět nebo porucha funkce jater, vzácně končící úmrtím
Zvětšení jater a sleziny, citlivost v oblasti jater
Puchýřnatá vyrážka, rozsáhlé fialové skvrny na kůži způsobené krvácením pod kůži
Zánět ledvin
Bolest prsou
Otok obličeje nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK POSACONAZOLE SP UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Chraňte před mrazem.

Posaconazole SP nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Pokud Vám více jak čtyři týdny po prvním otevření lahve zbývá suspenze, neměl(a) byste ji již užívat. Prosíme, vraťte lahev s veškerým zbývajícím množstvím suspenze lékárníkovi.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Posaconazole SP obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Posaconazole SP perorální suspenze je posakonazol. Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje 40 miligramů posakonazolu.
- Pomocnými látkami v suspenzi jsou polysorbát 80, simetikon, natrium-benzoát (E211), dihydrát citronanu sodného, monohydrát kyseliny citronové, glycerol, xanthanová klovatina, tekutá glukosa, oxid titaničitý (E171), třešňové aroma obsahující benzylalkohol a propylenglykol a čištěná voda.

Jak Posaconazole SP vypadá a co obsahuje toto balení

Posaconazole SP je bílá perorální suspenze s třešňovou příchutí, 105 ml, balená v lahvích z hnědého skla. Ke každé lahvičce je přiložena odměrná lžička pro odměření 2,5 ml a 5 ml dávek perorální suspenze.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP S.A.
2, rue Louis Pasteur
F-14200 Hérouville St Clair
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος

Polska

Ul. Taśmowa 7
PL-02-677 Warszawa

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

Ísland

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

Italia

Via fratelli Cervi snc,
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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

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

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