

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole SP 40 mg/ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποζαконаζόλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

- Διθητική ασπεργίλλωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή την ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Φουζαρίωση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην αμφοτερικίνη Β,
- Χρωμοβλαστομυκητίαση και μυκήτωμα σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί στην ιτρακοναζόλη,
- Κοκκιδιοειδομυκητίαση σε ασθενείς με νόσο που είναι ανθεκτική στην αμφοτερικίνη Β, την ιτρακοναζόλη ή την φλουκοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα,
- Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα: ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σοβαρή νόσο ή είναι ανοσοκατασταλμένοι, στους οποίους η ανταπόκριση στην τοπική θεραπεία αναμένεται να είναι φτωχή.

Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως πρόοδος της λοίμωξης ή αποτυχία βελτίωσης μετά από ένα ελάχιστο διάστημα 7 ημερών από προγενέστερες θεραπευτικές δόσεις αποτελεσματικής αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Το Posaconazole SP ενδείκνυται επίσης για την προφύλαξη των διθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων στους ακόλουθους ασθενείς:

- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εφόδου με σκοπό την ύφεση για οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) που αναμένεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη ουδετεροπενία και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων,
- Οι δέκτες μοσχεύματος αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε υψηλής δόσης θεραπεία ανοσοκαταστολής για αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή και οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ένα γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση μυκητιασικών λοιμώξεων ή στην υποστηρικτική αγωγή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για τους οποίους η ποζακοναζόλη ενδείκνυται ως προφύλαξη.

Η συνιστώμενη δοσολογία φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενη δόση σύμφωνα με την ένδειξη

Ένδειξη	Δόση και διάρκεια της θεραπείας
Ανθεκτικές Διηθητικές Μυκητιασικές Λοιμώξεις (IFI)/Δυσανεκτικοί ασθενείς με IFI	400 mg (10 ml) δύο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν ένα γεύμα ή ένα συμπλήρωμα διατροφής, το Posaconazole SP θα πρέπει να χορηγείται σε δόση των 200 mg (5 ml) τέσσερις φορές την ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, στην ανάνηψη από ανοσοκαταστολή, και στην κλινική ανταπόκριση.
Καντιντίαση του Στοματοφάρυγγα	Δόση εφόδου των 200 mg (5 ml) μία φορά την ημέρα την πρώτη μέρα, μετά 100 mg (2,5 ml) μία φορά την ημέρα για 13 ημέρες. Κάθε δόση του Posaconazole SP θα πρέπει να χορηγείται με ένα γεύμα, ή με ένα συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τροφή για να ενισχύσουν την από στόματος απορρόφηση και να εξασφαλίσουν κατάλληλη έκθεση.
Προφύλαξη εκ Διηθητικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων	200 mg (5 ml) τρεις φορές την ημέρα. Κάθε δόση του Posaconazole SP θα πρέπει να χορηγείται με ένα γεύμα, ή με ένα συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν τροφή για να ενισχύσουν την από στόματος απορρόφηση και να εξασφαλίσουν κατάλληλη έκθεση. Η διάρκεια της θεραπείας βασίζεται στην ανάνηψη από ουδετεροπενία ή ανοσοκαταστολή. Για ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η προφύλαξη με Posaconazole SP θα πρέπει να ξεκινά αρκετές ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της ουδετεροπενίας και να συνεχίζεται για 7 ημέρες αφού ο αριθμός ουδετερόφιλων αυξηθεί σε πάνω από 500 κύτταρα ανά mm ³ .

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

Το πόσιμο εναπόρημα πρέπει να ανακινείται καλά πριν τη χρήση.

Χρήση στη νεφρική δυσλειτουργία: Δεν αναμένεται επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποζακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Χρήση στην ηπατική δυσλειτουργία: Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνεπώς, δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση για προσαρμογή της δόσης. Στο μικρό αριθμό των ατόμων που μελετήθηκαν τα οποία είχαν ηπατική δυσλειτουργία, υπήρξε μία αύξηση στην έκθεση και στο χρόνο ημίσειας ζωής με μείωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Χρήση σε παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους κάτω της ηλικίας των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς η ποζακοναζόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Συγχορήγηση με αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (βλ. 4.5).

Συγχορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4 τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, τιμοζίδη, αλοφαντρίνη ή κινιδίνη αφού αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, πράγμα το οποίο οδηγεί σε παράταση του QTc και σε σπάνια συμβάματα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Συγχορήγηση με τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, και ατορβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία: Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα στην ποζακοναζόλη και άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Posaconazole SP συνταγογραφείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλες αζόλες.

Ηπατική τοξικότητα: Ηπατικές αντιδράσεις (π.χ. ήπιες προς μέτριες ανυψώσεις των ALT, AST, αλκαλικής φωσφατάσης, ολικής χολερυθρίνης και/ή κλινικής ηπατίτιδας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποζακοναζόλη. Οι αυξημένες δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ήταν γενικά αναστρέψιμες με τον τερματισμό της θεραπείας και σε μερικά περιστατικά αυτές οι δοκιμασίες ομαλοποιήθηκαν χωρίς διακοπή της θεραπείας. Σπανίως, έχουν αναφερθεί πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις με μοιραία αποτελέσματα.

Η ποζακοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας: Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Posaconazole SP πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την ανάπτυξη πιο σοβαρών ηπατικών κακώσεων. Η αντιμετώπιση του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή εκτίμηση των ηπατικών λειτουργιών (ειδικότερα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και της χολερυθρίνης). Ο τερματισμός του Posaconazole SP θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι συνέπεια της ανάπτυξης ηπατικής νόσου.

Παράταση του QTc: Ορισμένες αζόλες έχουν συσχετισθεί με την παράταση του διαστήματος QTc. Το Posaconazole SP δεν πρέπει να χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα για το CYP3A4 και είναι γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Το Posaconazole SP θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προαρρυθμικές καταστάσεις όπως:

- Συγγενής ή επίκτητη παράταση του QTc
 - Καδιομυοπάθεια, ιδιαιτέρως παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας
 - Κολπική βραδυκαρδία
 - Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα γνωστά ότι παρατείνουν το διάστημα QTc (άλλα από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 4.3).

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

Η ποζακοναζόλη είναι αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από συγκεκριμένες περιστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ριφαμπουτίνη: Ταυτόχρονη χρήση με ποζακοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιβακτηριακά ριφαμυκίνης (ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη), ορισμένα αντισπασμωδικά (φενυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη), εφραβιρένζη και σιμετιδίνη: Οι συγκεντρώσεις της ποζακοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά σε συνδυασμό, συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση με ποζακοναζόλη θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ποζακοναζόλη.

Η ποζακοναζόλη μεταβολίζεται μέσω UDP γλυκουρωνίδωσης (ένζυμα φάσης 2) και είναι ένα υπόστρωμα για την *in vitro* εκροή της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Συνεπώς, αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κτλ.) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ορισμένα αντισπασμωδικά, κτλ.) αυτών των οδών κάθαρσης μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ποζακοναζόλης στο πλάσμα, αντιστοίχως.

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

Η εφραβιρένζη (400 mg μία φορά την ημέρα) μείωσε τη C_{max} και την AUC της ποζακοναζόλης κατά 45 % και 50 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποζακοναζόλης και εφραβιρένζης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο.

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

Ανταγωνιστές του υποδοχέα H_2 και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων: Οι συγκεντρώσεις ποζακοναζόλης στο πλάσμα (C_{max} και AUC) μειώθηκαν κατά 39 % όταν η ποζακοναζόλη χορηγήθηκε μαζί με σιμετιδίνη (400 mg δύο φορές την ημέρα) λόγω μειωμένης απορρόφησης πιθανώς δευτερογενούς μίας ελάττωσης στην παραγωγή γαστρικού οξέος. Ταυτόχρονη χρήση ποζακοναζόλης και σιμετιδίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο. Η επίδραση άλλων ανταγωνιστών του υποδοχέα H_2 (π.χ. φαμοτιδίνη, ρανιτιδίνη) και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη) που μπορεί να καταστείλουν τη γαστρική οξύτητα για αρκετές ώρες στα επίπεδα της ποζακοναζόλης στο πλάσμα δεν έχει μελετηθεί αλλά μπορεί να συμβεί μείωση της βιοδιαθεσιμότητας επομένως η συγχορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται αν είναι δυνατό.

Επίδραση της ποζακοναζόλης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Η ποζακοναζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Συγχωρήγηση ποζακοναζόλης με υποστρώματα του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες αυξήσεις στην έκθεση στα υποστρώματα του CYP3A4 όπως παρατίθεται σαν παράδειγμα παρακάτω από τις επιδράσεις σε tacrolimus, sirolimus, αταζαναβίρη και μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια συγχωρήγησης ποζακοναζόλης με τα υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται ενδοφλεβίως και η δόση του υποστρώματος του CYP3A4 μπορεί να χρειασθεί να μειωθεί. Εάν η ποζακοναζόλη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με υποστρώματα του CYP3A4 που χορηγούνται από το στόματος, και για τα οποία μία αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος μπορεί να συσχετισθεί με μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συγκεντρώσεις του υποστρώματος του CYP3A4 στο πλάσμα και/ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπίδρασης διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές στους οποίους εμφανίζεται υψηλότερη έκθεση στην ποζακοναζόλη συγκριτικά με ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί η ίδια δόση. Η επίδραση της ποζακοναζόλης στα υποστρώματα του CYP3A4 στους ασθενείς μπορεί να είναι κάπως μικρότερη από αυτή που παρατηρείται σε υγιείς εθελοντές και αναμένεται να είναι μεταβλητή μεταξύ των ασθενών λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποζακοναζόλη. Η επίδραση της συγχωρήγησης με ποζακοναζόλη στα επίπεδα των υποστρωμάτων του CYP3A4 στο πλάσμα μπορεί επίσης να είναι μεταβλητή σε έναν ασθενή, εκτός κι αν η ποζακοναζόλη χορηγείται με έναν αυστηρά καθορισμένο τρόπο με τροφή, δεδομένης της μεγάλης επίδρασης της τροφής στην έκθεση στην ποζακοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας: Η ποζακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα (εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη), που μπορεί να οδηγήσει σε εργοτισμό. Συγχωρήγηση ποζακοναζόλης και αλκαλοειδών ερυσιβώδους όλυρας αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, και ατορβαστατίνη): Η ποζακοναζόλη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα στο πλάσμα των αναστολέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Θεραπεία με αυτούς τους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης θα πρέπει να τερματίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποζακοναζόλη καθώς αυξημένα επίπεδα έχουν συσχετισθεί με τη ραβδομύδωση (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλκαλοειδή της vinca: Η ποζακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση των αλκαλοειδών της vinca στο πλάσμα (π.χ. βινκριστίνη και βινβλαστίνη), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε νευροτοξικότητα. Συνεπώς, ταυτόχρονη χρήση ποζακοναζόλης και αλκαλοειδών της vinca θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο. Εάν συγχωρηθούν, τότε συνιστάται να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης των αλκαλοειδών της vinca.

Ριφαμπουτίνη: Η ποζακοναζόλη αύξησε τη C_{max} και την AUC της ριφαμπουτίνης κατά 31 % και 72 %, αντιστοίχως. Ταυτόχρονη χρήση ποζακοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν το όφελος για τον ασθενή είναι μεγαλύτερο από τον κίνδυνο (βλ. επίσης παραπάνω όσον αφορά την επίδραση της ριφαμπουτίνης στα επίπεδα της ποζακοναζόλης στο πλάσμα). Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχωρηθούν, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα).

Κυκλοσπορίνη: Σε ασθενείς με καρδιακό μόσχευμα σε σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης, η ποζακοναζόλη 200 mg μία φορά την ημέρα αύξησε τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης απαιτώντας μειώσεις της δόσης. Περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων κυκλοσπορίνης που είχαν σαν αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας και μίας θανατηφόρου περίπτωσης λευκοεγκεφαλοπάθειας, αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποζακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται (π.χ. στα τρία τέταρτα περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια συγχορήγησης, και επί του τερματισμού της θεραπείας με ποζακοναζόλη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

Tacrolimus: Η ποζακοναζόλη αύξησε τη C_{max} και την AUC του tacrolimus (0,05 mg/kg σωματικού βάρους εφ' άπαξ δόση) κατά 121 % και 358 %, αντιστοίχως. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις που είχαν σαν αποτέλεσμα εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή τερματισμό της ποζακοναζόλης αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας. Όταν αρχίζει η θεραπεία με ποζακοναζόλη σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν tacrolimus, η δόση του tacrolimus θα πρέπει να μειωθεί (π.χ. στο ένα τρίτο περίπου της τρέχουσας δόσης). Στη συνέχεια τα επίπεδα του tacrolimus στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια συγχορήγησης, και επί του τερματισμού της ποζακοναζόλης, και η δόση του tacrolimus θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται.

Sirolimus: Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης πόσιμης ποζακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως για 16 ημέρες) αύξησε τη C_{max} και την AUC του sirolimus (2 mg εφάπαξ δόση) κατά ένα μέσο όρο 6,7 φορές και 8,9 φορές (εύρος 3,1 έως 17,5 φορές), αντιστοίχως, σε υγιή άτομα. Η επίδραση της ποζακοναζόλης στο sirolimus στους ασθενείς είναι άγνωστη, αλλά αναμένεται να είναι μεταβλητή λόγω της μεταβλητής έκθεσης των ασθενών στην ποζακοναζόλη. Συγχορήγηση ποζακοναζόλης με sirolimus δε συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό. Εάν θεωρηθεί ότι η συγχορήγηση είναι αναπόφευκτη, τότε συνιστάται η δόση του sirolimus να μειώνεται σημαντικά κατά τη έναρξη της θεραπείας με ποζακοναζόλη και να υπάρχει πολύ συχνή παρακολούθηση των ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων του sirolimus στο ολικό αίμα. Οι συγκεντρώσεις του sirolimus θα πρέπει να μετρούνται επί ενάρξεως, κατά τη διάρκεια συγχορήγησης, και κατά τον τερματισμό της θεραπείας με ποζακοναζόλη, με τις δόσεις sirolimus προσαρμοσμένες ανάλογα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σχέση ανάμεσα στην ελάχιστη τιμή της συγκέντρωσης του sirolimus και την AUC αλλάζει κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με ποζακοναζόλη. Σαν αποτέλεσμα, οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων του sirolimus που εμπίπτουν μέσα στο σύνηθες θεραπευτικό εύρος μπορεί να οδηγήσουν σε επίπεδα υποθεραπείας. Συνεπώς θα πρέπει να στοχεύονται οι ελάχιστες τιμές των συγκεντρώσεων που εμπίπτουν στο άνω μέρος του συνηθισμένου θεραπευτικού εύρους και θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή στα κλινικά σημεία και συμπτώματα, στις εργαστηριακές παραμέτρους και στις βιοψίες του ιστού.

Αναστολείς της HIV Πρωτεάσης: Καθώς οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης είναι υποστρώματα του CYP3A4, αναμένεται ότι η ποζακοναζόλη θα αυξήσει τα επίπεδα αυτών των αντιρετροϊκών παραγόντων στο πλάσμα. Μετά από συγχορήγηση πόσιμης ποζακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη (300 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα η C_{max} και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά ένα μέσο όρο 2,6 φορές και 3,7 φορές (εύρος 1,2 έως 26 φορές), αντιστοίχως. Μετά από συγχορήγηση πόσιμης ποζακοναζόλης (400 mg δύο φορές ημερησίως) με αταζαναβίρη και ριτοναβίρη (300/100 mg μία φορά ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα η C_{max} και η AUC της αταζαναβίρης αυξήθηκαν κατά ένα μέσο όρο 1,5 φορές και 2,5 φορές (εύρος 0,9 έως 4,1 φορές), αντιστοίχως. Η προσθήκη ποζακοναζόλης στη θεραπεία με αταζαναβίρη ή με αταζαναβίρη συν ριτοναβίρη σχετίστηκε με αυξήσεις στα επίπεδα χολερυθρίνης στο πλάσμα. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα σχετιζόμενη με αντιρετροϊκούς παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4 κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με ποζακοναζόλη.

Μιδαζολάμη και άλλες βενζοδιαζεπίνες μεταβολιζόμενες από το CYP3A4: Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές η ποζακοναζόλη (200 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την έκθεση (AUC) της IV μιδαζολάμης (0,05 mg/kg) κατά 83 %. Σε μία άλλη μελέτη σε υγιείς εθελοντές,

επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης πόσιμης ποζακοναζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) αύξησε τη C_{max} και την AUC της IV μιδαζολάμης (0,4 mg εφάπαξ δόση) κατά ένα μέσο όρο 1,3 και 4,6 φορές (εύρος 1,7 έως 6,4 φορές), αντιστοίχως. Ποζακοναζόλη 400 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες αύξησε τη C_{max} και την AUC της IV μιδαζολάμης κατά 1,6 και 6,2 φορές (εύρος 1,6 έως 7,6 φορές), αντιστοίχως. Και οι δύο δόσεις της ποζακοναζόλης αύξησαν τη C_{max} και την AUC της πόσιμης μιδαζολάμης (2 mg εφάπαξ από στόματος δόση) κατά 2,2 και 4,5 φορές, αντιστοίχως. Επιπλέον, η πόσιμη ποζακοναζόλη (200 mg ή 400 mg) παρέτεινε τη μέση τελική ημίβια ζωή της μιδαζολάμης από περίπου 3-4 ώρες σε 8-10 ώρες κατά τη διάρκεια συγχορήγησης. Λόγω του κινδύνου παρατεταμένης καταστολής συνιστάται οι προσαρμογές δόσης να λαμβάνονται υπόψη όταν η ποζακοναζόλη χορηγείται ταυτόχρονα με οποιαδήποτε βενζοδιαζεπίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη).

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 (π.χ. diltiazem, verapamil, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη): Συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα που σχετίζονται με τους αναστολείς διαύλων ασβεστίου συνιστάται κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με ποζακοναζόλη. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

Διγοξίνη: Η χορήγηση άλλων αζολών έχει συσχετισθεί με αυξήσεις στα επίπεδα διγοξίνης. Συνεπώς, η ποζακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα διγοξίνης χρειάζεται να παρακολουθούνται όταν ξεκινάει ή τερματίζεται η θεραπεία με ποζακοναζόλη.

Σουλφονουλιδίες: Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης μειώθηκαν σε ορισμένους υγιείς εθελοντές όταν συγχορηγήθηκε glipizide με ποζακοναζόλη. Συνιστάται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Είναι ανεπαρκείς οι πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ποζακοναζόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ποζακοναζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός κι αν το όφελος για τη μητέρα είναι σαφώς μεγαλύτερο από τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Η ποζακοναζόλη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων (βλ. παράγραφο 5.3). Η απέκκριση της ποζακοναζόλης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα δεν έχει ερευνηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται με την έναρξη της θεραπείας με ποζακοναζόλη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της ποζακοναζόλης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια της ποζακοναζόλης έχει αξιολογηθεί σε > 2.400 ασθενείς και υγιείς εθελοντές εγγεγραμμένους σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν ναυτία, έμετο, διάρροια, πυρεξία και αυξημένη χολερυθρίνη.

<p>Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία (TRAE) ανά σύστημα σώματος και συχνότητα Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</p>

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	ουδετεροπενία θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, διαταραχή πήκτικότητας, αιμορραγία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Όχι συχνές: Σπάνιες:	αλλεργική αντίδραση αντίδραση υπερευαισθησίας
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Σπάνιες:	ανεπάρκεια των επινεφριδίων, γοναδοτροπική αίματος μειωμένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Συχνές: Όχι συχνές:	ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανορεξία υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές Σπάνιες:	ψυχωσική διαταραχή, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	παραισθησία, ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία σπασμοί, νευροπάθεια, υπαισθησία, τρόμος αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές Όχι συχνές: Σπάνιες:	θαμπή όραση διπλωπία, σκότωμα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Σπάνιες:	έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
Καρδιακές διαταραχές Όχι συχνές: Σπάνιες:	σύνδρομο παρατεταμένου QT ^s , μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ^s , αίσθημα παλμών κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes), αιφνίδιος θάνατος, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές Όχι συχνές: Σπάνιες:	υπέρταση, υπόταση πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Σπάνιες:	πνευμονική υπέρταση, διάμεση πνευμονία, πνευμονίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία, μετεωρισμός παγκρεατίτιδα αιμορραγία του γαστρεντερικού, ειλεός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αυξημένες (ALT αυξημένη, AST αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη, GGT αυξημένη) ηπατοκυτταρική βλάβη*, ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατομεγαλία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ηπατίτιδα, χολοσταση, ηπατοσπληνομεγαλία, ηπατική ευαισθησία, άσθηριζία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	εξάνθημα εξέλκωση του στόματος, αλωπεκία σύνδρομο Stevens Johnson, φλυκταινώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Όχι συχνές:	οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Όχι συχνές: Σπάνιες:	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, κρεατινίνη αίματος αυξημένη νεφρική σφληνριακή οξέωση, διάμεση νεφρίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Όχι συχνές: Σπάνιες:	διαταραχές εμμήνου ρύσης μαστοδυνία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	πυρεξία (πυρετός), εξασθένιση, κόπωση οίδημα, άλγος, ρίγη, αίσθημα κακουχίας οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου
Παρακλινικές εξετάσεις Όχι συχνές:	μεταβληθέντα επίπεδα φαρμάκου

[§] Βλ. παράγραφο 4.4.

* Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκε σοβαρή ηπατική βλάβη με μοιραίο αποτέλεσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

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

Η ποζακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση - παράγωγα τριαζόλης
κωδικός ATC: J02A C04.

Μηχανισμός δράσης

Η ποζακοναζόλη αναστέλλει το ένζυμο λανοστερόλη 14α-διμεθυλάση (CYP51), το οποίο καταλύει ένα σημαντικό βήμα στη βιοσύνθεση εργοστερόλης.

Μικροβιολογία

Η ποζακοναζόλη έχει δείξει *in vitro* να είναι ενεργή έναντι των ακόλουθων μικροοργανισμών: είδη *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), είδη *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, και είδη του *Fusarium*, του *Rhizomucor*, του *Mucor*, και του *Rhizopus*. Τα μικροβιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ποζακοναζόλη είναι ενεργή έναντι των *Rhizomucor*, *Mucor*, και *Rhizopus*, ωστόσο τα κλινικά δεδομένα είναι τώρα πολύ περιορισμένα για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ποζακοναζόλης έναντι αυτών των αιτιολογικών παραγόντων.

Αντοχή

Κλινικά απομονωθέντα στελέχη με μειωμένη ευπάθεια στην ποζακοναζόλη, έχουν ταυτοποιηθεί. Ο κύριος μηχανισμός αντοχής είναι η απόκτηση υποκατάστατων της πρωτεΐνης-στόχου, CYP51.

Συνδυασμός με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες

Η χρήση συνδυασμού αντιμυκητιασικών θεραπειών δεν θα πρέπει να μειώνει την αποτελεσματικότητα ούτε της ποζακοναζόλης ούτε των άλλων θεραπειών, ωστόσο, δεν υπάρχει προς το παρόν καμία κλινική απόδειξη ότι η συνδυασμένη θεραπεία θα εξασφαλίσει πρόσθετο όφελος.

Φαρμακοκινητικές / Φαρμακοδυναμικές σχέσεις:

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

Κλινική εμπειρία

Διηθητική ασπεργίλλωση

Η πόσιμη ποζακοναζόλη 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις εκτιμήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη θεραπεία με αμοτερικίνη B (περιλαμβανομένων των λιποσωμιακών μορφών) ή με ιτρακοναζόλη ή σε ασθενείς οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε μία μη συγκριτική δοκιμή θεραπείας διάσωσης. Τα κλινικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά μίας εξωτερικής ομάδας ελέγχου που προήλθαν από αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων. Η εξωτερική ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 86 ασθενείς που είχαν λάβει διαθέσιμη θεραπεία (όπως παραπάνω) κυρίως το ίδιο χρονικό διάστημα και στα ίδια κέντρα όπως οι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ποζακοναζόλη. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις ασπεργίλλωσης θεωρήθηκαν ότι είναι ανθεκτικές σε προγενέστερη θεραπεία τόσο στην ομάδα ποζακοναζόλης (88 %) όσο και στην εξωτερική ομάδα ελέγχου (79 %).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, μία επιτυχημένη ανταπόκριση (ολική ή μερική υποχώρηση) στο τέλος της θεραπείας φάνηκε στο 42 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ποζακοναζόλη συγκριτικά με το 26 % της εξωτερικής ομάδας. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν ήταν προοπτική, τυχαίοποιημένη,

ελεγχόμενη και έτσι όλες οι συγκρίσεις με την εξωτερική ομάδα ελέγχου θα πρέπει να εκτιμούνται με προσοχή.

Πίνακας 3. Ολική αποτελεσματικότητα της ποζακοναζόλης στο τέλος της θεραπείας για διηθητική ασπεργίλλωση συγκριτικά με μία εξωτερική ομάδα ελέγχου

	Ποζακοναζόλη	Εξωτερική ομάδα ελέγχου
Ολική Ανταπόκριση	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Επιτυχία ανά Είδος		
Όλα τα μυκητολογικά επιβεβαιωμένα <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 από τους 24 ασθενείς οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή φουζαρίωση έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με ποζακοναζόλη 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα μέσο διάστημα 124 ημερών και έως 212 ημέρες. Μεταξύ δεκαοκτώ ασθενών οι οποίοι ήταν δυσανεκτικοί ή είχαν λοιμώξεις ανθεκτικές στην αμφοτερικίνη B ή την ιτρακοναζόλη, επτά ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες.

Χρωμοβλαστομυκητίαση/Μυκήτωμα: 9 από τους 11 ασθενείς έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με ποζακοναζόλη 800 mg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για ένα μέσο διάστημα 268 ημερών και έως 377 ημέρες. Πέντε από αυτούς τους ασθενείς είχαν χρωμοβλαστομυκητίαση οφειλόμενη σε *Fonsecaea pedrosoi* και 4 είχαν μυκήτωμα, οφειλόμενο κυρίως σε είδη του *Madurella*.

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

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

Μία τυχαίοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή, ελεγχόμενη μελέτη ολοκληρώθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αζολο-ευαίσθητη καντιντίαση του στοματοφάρυγγα (οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν απομονωμένο *C. albicans* στην προ της θεραπείας κατάσταση). Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό κλινικής επιτυχίας (οριζόμενο ως θεραπεία ή βελτίωση) μετά από 14 ημέρες θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πόσιμο εναιώρημα ποζακοναζόλης ή φλουκοναζόλης (και η ποζακοναζόλη και η φλουκοναζόλη χορηγήθηκαν ως ακολούθως: 100 mg δύο φορές την ημέρα για 1 ημέρα ακολουθούμενα από 100 mg μία φορά την ημέρα για 13 ημέρες).

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

Πίνακας 4. Ποσοστά κλινικής επιτυχίας στην Καντιντίαση του Στοματοφάρυγγα

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

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

¹ Περιλαμβάνει άλλα λιγότερο συχνά είδη ή άγνωστα είδη

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

Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες προφύλαξης διεξήχθησαν μεταξύ ασθενών σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Η Μελέτη 316 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή πόσιμου εναιωρήματος ποζακονζόλης (200 mg τρεις φορές την ημέρα) έναντι καψακίων φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) σε δέκτες αλλογενών μοσχευμάτων αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων με αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών IFI σε 16 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση όπως καθορίστηκε από μία ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών IFI κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (πρώτη έως τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος + 7 ημέρες). Η πλειονοπία (377/600, [63 %]) των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν Οξεία Βαθμού 2 ή 3 ή χρόνια εκτεταμένη (195/600, [32,5 %]) GVHD στην αρχή της μελέτης. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 80 ημέρες για την ποζακονζόλη και 77 ημέρες για τη φλουκοναζόλη.

Η Μελέτη 1899 ήταν μία τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τον αξιολογητή μελέτη πόσιμου εναιωρήματος ποζακονζόλης (200 mg τρεις φορές την ημέρα) έναντι εναιωρήματος φλουκοναζόλης (400 mg μία φορά ημερησίως) ή πόσιμου διαλύματος ιτρακοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα) σε ουδετεροπενικούς ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών IFI όπως καθορίστηκε από μία ανεξάρτητη, τυφλή εξωτερική επιτροπή εμπειρογνομόνων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Ένα βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η συχνότητα των αποδεδειγμένων/πιθανών IFI στις 100 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση. Νέα διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ήταν η πιο συχνή υποκείμενη κατάσταση (435/602, [72 %]). Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 29 ημέρες για την ποζακονζόλη και 25 ημέρες για τη φλουκοναζόλη/ιτρακοναζόλη.

Και στις δύο μελέτες προφύλαξης, η ασπεργίλλωση ήταν η πιο συχνά εμφανιζόμενη λοίμωξη. Βλ. Πίνακα 5 και 6 για τα αποτελέσματα από τις δύο μελέτες. Υπήρξε μικρότερη εμφάνιση λοιμώξεων από *Aspergillus* σε ασθενείς που ελάμβαναν προφύλαξη με ποζακοναζόλη όταν έγινε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες στην προφύλαξη εκ Διηθητικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων.

Μελέτη	Ποζακοναζόλη	Έλεγχος ^α	Τιμή-P
Αναλογία (%) των ασθενών με αποδεδειγμένες/πιθανές IFI			
Περίοδος θεραπείας^β			
1899 ^δ	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^ε	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Περίοδος σταθερού χρόνου^γ			
1899 ^δ	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^δ	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποζακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι την τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες, στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση στην τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες.

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

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

Πίνακας 6. Αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες στην Προφύλαξη εκ Διηθητικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων.

Μελέτη	Ποζακοναζόλη	Έλεγχος ^α	
Αναλογία (%) των ασθενών με αποδεδειγμένη/πιθανή Ασπεργίλλωση			
Περίοδος θεραπείας^β			
1899 ^δ	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^ε	3/291 (1)	17/288 (6)	
Περίοδος σταθερού χρόνου^γ			
1899 ^δ	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^δ	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = φλουκοναζόλη, ITZ = ιτρακοναζόλη, POS = ποζακοναζόλη.

α: FLU/ITZ (1899), FLU (316).

β: Στη 1899 αυτή ήταν η περίοδος από την τυχαιοποίηση μέχρι την τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες, στην 316 ήταν η περίοδος από την πρώτη δόση στην τελευταία δόση του μελετηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος συν 7 ημέρες.

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

δ: Όλοι τυχαιοποιημένοι

ε: Όλοι έλαβαν θεραπεία

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

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

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

Επιπροσθέτως, δώδεκα ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών έλαβαν 600 mg/ημέρα για προφύλαξη εκ διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων (Μελέτες 316 και 1899). Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς ηλικίας < 18 ετών φαίνεται παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 10 από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς, το φαρμακοκινητικό προφίλ φαίνεται να είναι παρόμοιο σε ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών.

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

Εκτίμηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ποζακοναζόλη απορροφάται με ένα διάμεσο t_{max} 3 ωρών (σιτισμένοι ασθενείς). Η φαρμακοκινητική της ποζακοναζόλης είναι γραμμική κατόπιν εφάπαξ και πολλαπλής χορήγησης δόσης έως 800 mg όταν λαμβάνεται με γεύμα υψηλό σε λιπαρά. Δεν παρατηρήθηκαν περαιτέρω αυξήσεις στην έκθεση όταν χορηγήθηκαν δόσεις άνω των 800 mg την ημέρα σε ασθενείς και σε υγιείς εθελοντές. Στην κατάσταση νηστείας, η AUC αυξήθηκε λιγότερο απ' ό,τι αναλογεί σε δόση άνω των 200 mg. Σε υγιείς νηστεύοντες εθελοντές, διαίρεση της ολικής ημερήσιας δόσης (800 mg) σε 200 mg τέσσερις φορές την ημέρα συγκρινόμενη με 400 mg δύο φορές την ημέρα, έδειξε να αυξάνει την έκθεση σε ποζακοναζόλη κατά 58 % σε διάστημα 48 ωρών.

Επίδραση της τροφής στην από του στόματος απορρόφηση σε υγιείς εθελοντές

Η AUC της ποζακοναζόλης είναι περίπου 2,6 φορές μεγαλύτερη όταν χορηγείται με γεύμα χωρίς λιπαρά ή συμπλήρωμα διατροφής (14 γραμμάρια λίπους) και 4 φορές μεγαλύτερη όταν χορηγείται με γεύμα υψηλό σε λιπαρά (~ 50 γραμμάρια λίπους) συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Η ποζακοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με τροφή ή με ένα συμπλήρωμα διατροφής (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

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

Αποβολή

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιά (< 18 ετών)

Ακολουθώντας χορήγηση 800 mg ανά ημέρα της ποζακοναζόλης σαν διαιρεμένη δόση για τη θεραπεία διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων, η μέση ελάχιστη τιμή των συγκεντρώσεων του πλάσματος από 12 ασθενείς ηλικίας 8 - 17 ετών (776 ng/ml) ήταν παρόμοια με τις συγκεντρώσεις από 194 ασθενείς ηλικίας 18 - 64 ετών (817 ng/ml). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ετών. Παρομοίως, στις μελέτες προφύλαξης, η μέση συγκέντρωση ποζακοναζόλης (C_{av}) στη μέση σταθερή κατάσταση ήταν συγκρίσιμη μεταξύ δέκα εφήβων (ηλικίας 13-17 ετών) με τη C_{av} που επετεύχθη σε ενήλικες (ηλικίας ≥ 18 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της ποζακοναζόλης είναι συγκρίσιμη σε άνδρες και γυναίκες.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

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

Φυλή

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Ακολουθώντας εφ' άπαξ χορήγηση δόσης, δεν υπήρχε επίδραση ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) στη φαρμακοκινητική της ποζακοναζόλης, συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), η AUC της ποζακοναζόλης ήταν ισχυρά μεταβλητή [> 96 % CV (συντελεστής μεταβλητότητας)] συγκριτικά με άλλες νεφρικές ομάδες [< 40 % CV]. Ωστόσο, καθώς η ποζακοναζόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά από τα νεφρά, δεν αναμένεται επίδραση της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ποζακοναζόλης και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Η ποζακοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη με μικρό αριθμό ατόμων ($n=12$) τα οποία είχαν ηπατική δυσλειτουργία, υπήρξε μία αύξηση στην έκθεση συσχετιζόμενη με την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (26,6, 35,3, και 46,1 ώρες για τις με ήπια, μέτρια και σοβαρή ανεπάρκεια ομάδες, συγκρινόμενος αντίστοιχα με τις 22,1 ώρες σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία). Μία κατά προσέγγιση αύξηση κατά 2 φορές της AUC στη σταθερή κατάσταση εκτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω των περιορισμένων φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η ποζακοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αφού ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής που μπορεί να προκύψει θα οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, επιδράσεις σχετιζόμενες με την αναστολή της σύνθεσης των στεροειδών ορμονών εμφανίστηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης με ποζακοναζόλη. Επιδράσεις επινεφριδιακής καταστολής παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε επίμυες και σκύλους σε εκθέσεις ίσες με ή μεγαλύτερες από αυτές που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους.

Νευρωνική φωσφολιπιδίωση συνέβη σε σκύλους που έλαβαν φάρμακο για ≥ 3 μήνες σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις από αυτές που ελήφθησαν με θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους. Αυτό το εύρημα δεν εμφανίστηκε σε πιθήκους που έλαβαν φάρμακο για ένα χρόνο. Σε δωδεκάμηνες μελέτες νευροτοξικότητας σε σκύλους και πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν λειτουργικές επιδράσεις στα κεντρικά ή περιφερικά νευρικά συστήματα σε συστηματικές εκθέσεις μεγαλύτερες από αυτές που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά.

Πνευμονική φωσφολιπιδίωση που είχε σαν αποτέλεσμα διαστολή και απόφραξη των κυνελιδών παρατηρήθηκε στη διετή μελέτη σε επίμυες. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απαραίτητα ενδεικτικά μιας προοπτικής για λειτουργικές αλλαγές σε ανθρώπους.

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

Μελέτες αναπαραγωγής, περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης διεξήχθησαν σε επίμυες. Σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, η ποζακοναζόλη προκάλεσε σκελετικές μεταβολές, και δυσπλασίες, δυστοκία, αύξησε τη διάρκεια της κύησης, μείωσε το μέσο μέγεθος του νεογνού και τη μεταγεννητική βιωσιμότητα. Στα κουνέλια, η ποζακοναζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εκθέσεις μεγαλύτερες από αυτές που ελήφθησαν σε θεραπευτικές δόσεις. Όπως παρατηρήθηκε με άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες, αυτές οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή θεωρήθηκαν να οφείλονται σε μία επίδραση στη στεροειδογένεση σχετιζόμενη με τη θεραπεία.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Polysorbate 80
Σιμετικόνη
Βενζοϊκό νάτριο (E211)
Διένυδρο κιτρικό νάτριο
Ένυδρο κιτρικό οξύ
Γλυκερόλη
Xanthan gum
Υγρή γλυκόζη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Τεχνητή γεύση κεράσι που περιέχει βενζυλική αλκοόλη και προπυλενική γλυκόλη
Κεκαθαρισμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιχτός περιέκτης: 2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 4 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

105 ml πόσιμου εναιωρήματος σε μία φιάλη 123 ml (γυάλινη καστανόχρωη τύπου IV) κλεισμένη με ένα πλαστικό προστατευτικό για παιδιά πώμα (πολυπροπυλένιο) και ένα δοσομετρικό κουτάλι (πολυστυρένιο) με 2 διαβαθμίσεις: 2,5 ml και 5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/321/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

25 Οκτωβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (B). Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΗ (Εξωτερικό Κουτί)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole SP 40 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
ποζαконаζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποζαконаζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης υγρή γλυκόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μία φιάλη των 105 ml πόσιμου εναιωρήματος
Δοσομετρικό κουτάλι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Οποιοδήποτε εναπομείναν προϊόν τέσσερις εβδομάδες μετά το άνοιγμα της φιάλης θα πρέπει να απορρίπτεται.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταρύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/321/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Posaconazole SP

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΗ (Ετικέτα φιάλης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Posaconazole SP 40 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
ποζαконаζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml του πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 40 mg ποζαконаζόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης υγρή γλυκόζη.
Για περισσότερες πληροφορίες βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Μία φιάλη των 105 ml πόσιμου εναιωρήματος
Δοσομετρικό κουτάλι

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Οποιοδήποτε εναπομείναν προϊόν τέσσερις εβδομάδες μετά το άνοιγμα της φιάλης θα πρέπει να απορρίπτεται.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/321/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Posaconazole SP 40 mg/ml πόσιμο εναιώρημα ποζαконаζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Posaconazole SP και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Posaconazole SP
3. Πώς να πάρετε το Posaconazole SP
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Posaconazole SP
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ POSACONAZOLE SP ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Posaconazole SP ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που καλούνται τριαζολικοί αντιμυκητιασικοί παράγοντες. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση μίας ευρείας κλίμακας μυκητιασικών λοιμώξεων. Το Posaconazole SP δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη ορισμένων τύπων μύκητες που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις σε ανθρώπους.

Το Posaconazole SP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ακόλουθων τύπων μυκητιασικών λοιμώξεων σε ενήλικες:

- Λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Aspergillus* που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τα αντιμυκητιασικά φάρμακα αμφοτερικίνη Β ή ιτρακοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν,
- Λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες της οικογένειας *Fusarium* που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β ή όταν η αμφοτερικίνη Β έπρεπε να διακοπεί,
- Λοιμώξεις προκαλούμενες από μύκητες που προκαλούν τις καταστάσεις γνωστές ως χρωμοβλαστομυκητίαση και μυκητώμα που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιτρακοναζόλη ή όταν η ιτρακοναζόλη έπρεπε να διακοπεί,
- Λοιμώξεις σφειλόμενες σε μύκητες που ονομάζονται *Coccidioides* που δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μία ή περισσότερες από τις αμφοτερικίνη Β, ιτρακοναζόλη ή φλουκοναζόλη ή όταν αυτά τα φάρμακα έπρεπε να διακοπούν,
- Λοιμώξεις στην περιοχή του στόματος και του λαιμού (γνωστές ως «μυκοτικές στοματίτιδες») προκαλούμενες από μύκητες που καλούνται *Candida*, οι οποίες είναι αρχικές λοιμώξεις.

Το Posaconazole SP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη λοιμώξεων σε ασθενείς των οποίων τα ανοσοποιητικά συστήματα μπορεί να είναι εξασθενημένα λόγω άλλων φαρμάκων ή νόσων.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ POSACONAZOLE SP

Μην πάρετε το Posaconazole SP

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ποζακοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Posaconazole SP.
- Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αλκαλοειδή ερυσιβώδους όλυρας (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ημικρανιών). Η ποζακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο αίμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές μειώσεις στη ροή του αίματος σε ορισμένα σημεία του σώματος και να βλάψει ιστούς.
- Εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Η ποζακοναζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο αίμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρές διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό:
 - τερφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
 - αστεμιζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών)
 - σισαπριδίη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της διαταραχής του Tourette)
 - αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ελονοσίας)
 - κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών).
- Εάν παίρνετε συμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη και κάποια παρόμοια φάρμακα (που καλούνται αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης ή στατίνες) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα.

Δείτε την παράγραφο «Λήψη άλλων φαρμάκων» για πληροφορίες σχετικά με άλλα φάρμακα που μπορεί να αλληλεπιδράσουν με Posaconazole SP.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Posaconazole SP

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο. Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω που δεν θα πρέπει να λαμβάνονται με ποζακοναζόλη εξ' αιτίας κινδύνου διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, υπάρχουν και άλλα φάρμακα που ενέχουν έναν κίνδυνο προβλημάτων ρυθμού που μπορεί να είναι μεγαλύτερος όταν λαμβάνονται με ποζακοναζόλη. Βεβαιωθείτε ότι θα ενημερώσετε το γιατρό σας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνετε (συνταγογραφούμενα ή μη συνταγογραφούμενα).

Ενημερώστε το γιατρό σας:

- Εάν είχατε ποτέ αλλεργική αντίδραση σε άλλα φάρμακα της οικογένειας των αζολών ή των τριαζολών. Αυτά περιλαμβάνουν τις κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη.
- Εάν έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα. Μπορεί να χρειάζεται να γίνουν ειδικές εξετάσεις αίματος ενόσω παίρνετε το Posaconazole SP.
- Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα και παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν το νεφρό.
- Εάν αναπτύξετε σοβαρή διάρροια ή έμετο, καθώς αυτές οι καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα του Posaconazole SP.
- Εάν σας έχουν πει ποτέ ότι έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις:
 - Μη φυσιολογική καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ΗΚΓ) που φανερώνει ένα πρόβλημα που καλείται διάστημα παρατεταμένου QTc
 - Αδυναμία του καρδιακού μυ ή καρδιακή ανεπάρκεια
 - Πολύ βραδύ χτύπο της καρδιάς
 - Οποιαδήποτε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
 - Οποιοδήποτε πρόβλημα με τις ποσότητες του καλίου, μαγνησίου ή ασβεστίου στο αίμα σας.

Σημειώστε ότι το Posaconazole SP είναι μόνο για χρήση στους ενήλικες (ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών).

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Παρακαλείσθε να κοιτάξετε τη λίστα των φαρμάκων που δεν πρέπει να λαμβάνονται ενόσω παίρνετε το Posaconazole SP που δίνεται παραπάνω.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που ορισμένες φορές μπορεί να δοθούν ενόσω παίρνετε το Posaconazole SP αλλά μπορεί να χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν (πιθανότερα αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών) ή να μειώσουν (πιθανότερα προκαλώντας έλλειψη αποτελεσματικότητας) τα επίπεδα ποζακοναζόλης στο αίμα.

Τα φάρμακα που μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα ποζακοναζόλης στο αίμα περιλαμβάνουν:

- Ριφαμπουτίνη και ριφαμπικίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων). Εάν λαμβάνετε ήδη θεραπεία με ριφαμπουτίνη, οι εξετάσεις αίματός σας και ορισμένες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στη ριφαμπουτίνη χρειάζεται να παρακολουθούνται.
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν ή να προλάβουν κρίσεις, όπως φενυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη.
- Εφαβιρένζη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης με HIV.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τα οξέα του στομάχου όπως η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη ή η ομεπραζόλη και παρόμοια φάρμακα που καλούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Το Posaconazole SP μπορεί να αυξήσει (πιθανότερα αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών) τα επίπεδα στο αίμα ορισμένων άλλων φαρμάκων. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Βινκριστίνη, βινβλαστίνη και άλλα αλκαλοειδή της vinca (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρκίνου)
- Κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται στη χειρουργική τοποθέτηση μοσχεύματος)
- Tacrolimus και sirolimus (χρησιμοποιούνται στη χειρουργική τοποθέτηση μοσχεύματος)
- Ριφαμπουτίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS και καλούνται αναστολείς πρωτεάσης (περιλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της αταζαναβίρης, οι οποίες χορηγούνται με ριτοναβίρη) και μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς ανάστροφης τρασκριπτάσης (NNRTI's)
- Μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη και ορισμένα παρόμοια φάρμακα που καλούνται βενζοδιαζεπίνες (χρησιμοποιούνται ως καταστολείς ή μυοχαλαρωτές)
- Diltiazem, verapamil, νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη και ορισμένα από τα άλλα φάρμακα που καλούνται αναστολείς καναλιών ασβεστίου (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- Διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- Σουλφονουλορίες όπως το glibizide (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλού σακχάρου αίματος).

Λήψη του Posaconazole SP με τροφές και ποτά

Κάθε δόση του Posaconazole SP θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή ή κάποιο συμπλήρωμα διατροφής εάν δεν μπορείτε να αναχθείτε την τροφή για να ενισχύσετε την από στόματος απορρόφηση. Βλ. παράγραφο 3 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες στο πώς να παίρνετε το εναιώρημα.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος προτού ξεκινήσετε να πάρετε το Posaconazole SP. Μην χρησιμοποιείτε το Posaconazole SP κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω παίρνετε το Posaconazole SP εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Posaconazole SP.

Μην θηλάζετε ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Posaconazole SP.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του Posaconazole SP στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν νιώσετε οποιεσδήποτε επιδράσεις που μπορεί να σας προκαλέσουν να έχετε προβλήματα με την οδήγηση ή τη χρήση άλλων μηχανημάτων όπως υπνηλία ή θαμπή όραση.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Posaconazole SP

Το Posaconazole SP περιέχει περίπου 1,75 g γλυκόζης ανά 5 ml εναιωρήματος. Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε μία κατάσταση που καλείται δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης και θα πρέπει να σημειώνετε αυτή την ποσότητα της γλυκόζης εάν χρειάζεται να παρακολουθείτε την πρόσληψη σακχάρου σας για οποιοδήποτε λόγο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ POSACONAZOLE SP

Το Posaconazole SP πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθήσει την ανταπόκριση και την κατάστασή σας για να καθορίσει για πόσο διάστημα χρειάζεται να σας δίνεται το Posaconazole SP και εάν απαιτούνται οποιεσδήποτε αλλαγές στην ημερήσια δόση σας.

Ένδειξη	Δόση
Θεραπεία ανθεκτικών Μυκητιασικών Λοιμώξεων	Πάρτε 400 mg (δύο κουταλιές των 5 ml) του εναιωρήματος δύο φορές την ημέρα με την τροφή ή με κάποιο συμπλήρωμα διατροφής εάν δεν μπορείτε να ανεχθείτε την τροφή. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε τροφή ή συμπλήρωμα διατροφής, ο γιατρός σας θα σας πει να πάρετε 200 mg (μία κουταλιά των 5 ml) τέσσερις φορές την ημέρα.
Αρχική θεραπεία της Μυκωτικής Στοματίτιδας	Την πρώτη ημέρα της θεραπείας πάρτε 200 mg (μία κουταλιά των 5 ml) μία φορά. Μετά την πρώτη ημέρα, πάρτε 100 mg (2,5 ml) μία φορά την ημέρα με την τροφή ή με συμπλήρωμα διατροφής εάν δεν μπορείτε να ανεχθείτε την τροφή.
Αποτροπή των σοβαρών Μυκητιασικών Λοιμώξεων	Πάρτε 200 mg (μία κουταλιά των 5 ml) τρεις φορές την ημέρα με την τροφή ή με συμπλήρωμα διατροφής εάν δεν μπορείτε να ανεχθείτε την τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Posaconazole SP από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Posaconazole SP

Εάν παραλείψατε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε όπως πριν. Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, πάρτε τη δόση σας όταν είναι προγραμματισμένο. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Posaconazole SP μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συγγές ανεπιθύμητες ενέργειες (που συμβαίνουν σε τουλάχιστον 1 στους 100 ασθενείς) είναι:

Πονοκέφαλος, ζάλη, αιμωδία ή μυρμηκίαση

Υπνηλία

Ναυτία (αίσθηση ή ύπαρξη αδιαθεσίας), απώλεια όρεξης, στομαχικό άλγος, διάρροια, στομαχική διαταραχή, έμετος, αίσθημα τάσης στο επιγάστριο, ξηροστομία

Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
Εξάνθημα
Αδυναμία, κόπωση
Μείωση στα λευκοκύτταρα (που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων)
Πυρετός
Μη φυσιολογικά επίπεδα αλάτων στο αίμα.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (που συμβαίνουν σε τουλάχιστον 1 στους 1.000 ασθενείς) είναι:

Αναιμία, χαμηλοί αριθμοί κυττάρων που καλούνται αιμοπετάλια που βοηθούν το αίμα να πήξει,
χαμηλοί αριθμοί ορισμένων τύπων των λευκοκυττάρων, διόγκωση των λεμφαδένων
Αλλεργική αντίδραση
Υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
Διαταραχές στην αίσθηση ή την κίνηση, τρόμος, σπασμοί
Προβλήματα καρδιακού ρυθμού που περιλαμβάνουν πολύ γρήγορο χτύπο καρδιάς (αίσθημα παλμών),
μη φυσιολογικά ευρήματα στις εξετάσεις της καρδιάς (όπως ΗΚΓτα που δείχνουν καρδιακό ρυθμό)
Υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
Φλεγμονή του παγκρέατος
Φλεγμονή του ήπατος, ηπατική βλάβη, ίκτερος (κίτρινο χρώμα του δέρματος ή των ματιών)
Προβλήματα με τη νεφρική λειτουργία, ανεπάρκεια των νεφρών
Διαταραχές εμμήνου ρύσης
Θαμπή όραση
Απώλεια τριχών, κνησμός
Έλκη στόματος
Ρίγη, γενική αίσθηση αδιαθεσίας ή αδυναμίας
Διάχυτος σωματικός πόνος, που περιλαμβάνει μύες και αρθρώσεις, οσφυαλγία
Κατακράτηση υγρού, μεταβληθέντα επίπεδα φαρμάκου.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (που συμβαίνουν σε τουλάχιστον 1 στους 10.000 ασθενείς) είναι:

Πνευμονία και άλλη βλάβη του πνεύμονα
Χαμηλοί αριθμοί όλων των κυττάρων στο αίμα, διαταραχή πήξης αίματος, αιμορραγία
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκτεταμένο φλυκταινώδες εξάνθημα και
απολέπιση δέρματος
Φτωχή λειτουργία των επινεφριδίων
Μεταβληθείσα εγκεφαλική λειτουργία, λιποθυμία
Αιφνίδιες αλλαγές διάθεσης, προβλήματα με τη σκέψη ή την ομιλία
Πόνος, αδυναμία, αιμαδία, ή μυρμηγκιασμα στο άνω ή κάτω άκρο
Κατάθλιψη
Διπλωπία, ένα τυφλό ή σκοτεινό σημείο στο οπτικό πεδίο
Προβλήματα ακοής
Καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή προσβολή, διαταραχές καρδιακού ρυθμού
Εγκεφαλικό επεισόδιο, πήξη αίματος στον εγκέφαλο, τα άκρα ή τους πνεύμονες
Αιμορραγία μέσα στο έντερο
Φλεγμονή ή ανεπάρκεια του ήπατος, που σπανίως οδηγεί σε θάνατο
Διόγκωση και του ήπατος και της σπλήνας, ηπατική ευαισθησία
Φλυκταινώδες εξάνθημα, μεγάλοι πορφυροί δυσχρωματισμοί στο δέρμα προκαλούμενοι από
αιμορραγία κάτω από το δέρμα
Φλεγμονή των νεφρών
Μαστοδυνία
Διόγκωση του προσώπου ή της γλώσσας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ POSACONAZOLE SP

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μην καταψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε το Posaconazole SP μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Εάν έχετε κάποιο ελαιώδη που έχει παραμείνει στη φιάλη περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα, δε θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Επιστρέψτε τη φιάλη που περιέχει το όποιο ελαιώδη στο φαρμακοποιό σας.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Posaconazole SP

- Η δραστική ουσία στο Posaconazole SP πόσιμο ελαιώδη είναι η ποζακοναζόλη. Κάθε χιλιοστόλιτρο του πόσιμου ελαιώδη περιέχει 40 χιλιοστόγραμμα ποζακοναζόλης.
- Τα άλλα συστατικά στο ελαιώδη είναι polysorbate 80, σιμετικόνη, βενζοϊκό νάτριο (E211), διένυδρο κιτρικό νάτριο, ένυδρο κιτρικό οξύ, γλυκερόλη, xanthan gum, υγρή λακτόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τεχνητή γεύση κεράσι που περιέχει βενζυλική αλκοόλη και προπυλενική γλυκόλη, και κεκαθαρισμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του Posaconazole SP και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Posaconazole SP είναι ένα λευκό, πόσιμο ελαιώδη 105 ml με γεύση κεράσι συσκευασμένο σε γυάλινες καστανόχρωμες φιάλες. Ένα δοσομετρικό κουτάλι προμηθεύεται με κάθε φιάλη για να μετρώνται οι δόσεις 2,5 και 5 ml του πόσιμου ελαιώδη.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

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

Παραγωγός:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/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 Άλμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

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

España

Km. 36, Ctra. Nacional 1
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 83 00

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW

Slovenija

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

Tel: +44-(0)1 707 363 636

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>