

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Posaconazole SP 40 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Valge suspensioon

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Posaconazole SP on näidustatud kasutamiseks järgmiste seennakkuste ravis täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

- Invasiivne aspergilloos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B või itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- Fusarioos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiiniga B, või patsientidel, kes ei talu amfoteritsiini B;
- Kromoblastomükoos ja mütsetoom patsientidel, kui haigus ei allu ravile itrakonasooliga, või patsientidel, kes ei talu itrakonasooli;
- Koktsidioidmükoos patsientidel, kui haigus ei allu ravile amfoteritsiin B, itrakonasooli või flukonasooliga, või patsientidel, kes ei talu neid preparaate;
- Orofaringeaalne kandidoos: esimese rea ravimina raskekujulise haigusega patsientidel või immuunsüsteemi puudulikkusega patsientidel, kellel haigus eeldatavalt ei allu lokaalsele ravile.

Ravile allumatust määratletakse kui nakkuse progresseerumist või nakkusest mitteparanemist pärast minimaalselt 7-päevast efektiivset seenevastast ravi esialgsete terapeutiliste annustega.

Posaconazole SP on samuti näidustatud invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks järgmistel patsientidel:

- Patsiendid, kes saavad remissiooni indutseerivat kemoteraapiat ägeda müelogeense leukeemia (AML) või müelodüplastilise sündroomi (MDS) raviks, kellel tõenäoliselt võib tekkida pikaajaline neutropeenia ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks;
- Vereloomete tüvirakkude siirdamise (HSCT) retsiptendid, kes saavad transplantaat-peremehe-vastu haiguse puhul suurtes annustes immunosupressiivset ravi ning kellel on suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohivad alustada arstid, kes on kogenud seennakkuste ravis või toetavas ravis suure riskiga patsientidel, kellele posakonasool on näidustatud profülaktiliselt.

Soovitavad annused on näidatud Tabelis 1.

Tabel 1. Soovitav annus vastavalt näidustusele

Näidustus	Annus ja ravi kestus
Ravile allumatud invasiivsed seeninfektsioonid/invasiivset seeninfektsiooni põdevad ravi talumatuslega patsiendid	400 mg (10 ml) kaks korda ööpäevas. Patsientidele, kes ei talu toitu ega toidulisandeid, tuleb Posaconazole SP'i manustada annuses 200 mg (5 ml) neli korda ööpäevas. Ravi kestus sõltub põhihaiguse raskusest, immuunsupressioonist taastumisest ning kliinilisest ravivastusest.
Orofaringeaalne kandidoos	Algannus 200 mg (5 ml) üks kord ööpäevas esimesel päeval, seejärel 100 mg (2,5 ml) üks kord ööpäevas 13 päeva vältel. Imendumise parandamiseks suukaudsel manustamisel ning adekvaatse toime tagamiseks tuleb iga Posaconazole SP'i annus manustada koos toiduga või toidulisandiga neil patsientidel, kes ei talu toitu.
Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika	200 mg (5 ml) kolm korda ööpäevas. Imendumise parandamiseks suukaudsel manustamisel ning adekvaatse toime tagamiseks tuleb iga Posaconazole SP'i annus manustada koos toiduga või toidulisandiga neil patsientidel, kes ei talu toitu. Ravi kestus sõltub neutropeeniast või immuunsupressioonist taastumisest. Ägeda müelogeense leukeemiaga või müelodüsplastilise sündroomiga patsientidel tuleb profülaktilist ravi Posaconazole SP'iga alustada mitu päeva enne neutropeenia eeldatavat teket ja jätkata 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv ületab 500 mm ³ kohta.

Andmed farmakokineetika kohta raskekujulise gastrointestinaalse talitlushäirega (nagu raskekujuline diarröa) patsientidel on piiratud. Patsiente, kellel esineb raskekujuline diarröa või kes oksendavad, tuleb hoolikalt jälgida seeninfektsioonide ulatusliku ilmnemise suhtes.

Suukaudset suspensiooni tuleb enne kasutamist tugevalt loksutada.

Kasutamine neerukahjustuse korral: Neerukahjustuse mõju posakonasooli farmakokineetikale ei ole ette näha ja annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Kasutamine maksakahjustuse korral: Andmed farmakokineetika kohta maksakahjustusega patsientidel on piiratud; seetõttu ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks. Vähesel arvul uuritud patsientidel, kellel oli maksakahjustus, tugevnes koos maksafunktsiooni langusega toime ja pikenes poolväärtusaeg (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Kasutamine lastel: Ravimi ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole hinnatud. Seetõttu ei soovitata posakonasooli alla 18-aastastel patsientidel kasutada (vt lõik 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A4 substraatide terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis viib QTc-intervalli piknemisele ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimisele (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus: Andmed ristuva tundlikkuse kohta posakonasooli ja teiste asoolirühma seenevastaste ainete vahel puuduvad. Ettevaatusega tuleb Posaconazole SP'i ordineerida patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus teiste asoolide suhtes.

Hepatotoksilisus: Ravi ajal posakonasooliga on täheldatud maksafunktsiooni häireid (nt ALAT, ASAT, leeliselise fosfataasi, üldbilirubiini taseme tõusu ja/või kliinilist hepatiiti). Tõusnud maksafunktsiooni laboratoorsed näitajad üldjuhul normaliseerusid ravi katkestamisel ja mõnedel juhtudel ei osutunud ravi katkestamine vajalikuks. Harvadel juhtudel on täheldatud fataalselt lõppenud tõsisemaid maksafunktsiooni häireid.

Raske maksapuudulikkusega patsientidel tuleb posakonasooli kasutada ettevaatusega. Nendel patsientidel võib pikenenud eliminatsiooni poolväärtusaeg põhjustada tugevamat toimet.

Maksafunktsiooni jälgimine: Patsiente, kellel Posaconazole SP-ravi ajal tekivad kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorseses näitajates, tuleb pidevalt jälgida tõsisema maksakahjustuse tekkimise suhtes. Patsientidel tuleb ravi ajal pidevalt jälgida maksafunktsiooni (eriti maksafunktsiooni näitajaid ja bilirubiini). Posaconazole SP'i manustamine tuleb lõpetada, kui kliinilised nähud ja sümptomid viitavad maksakahjustuse tekkimisele.

QTc-intervalli pikenedamine: Mõnede asoolide kasutamist on seostatud QTc-intervalli pikenedamisega. Posaconazole SP'i ei tohi manustada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (vt lõik 4.3 ja 4.5). Posaconazole SP'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel esinevad proarütmiasundid, nagu:

- Kaasasündinud või omandatud QTc-intervalli pikenedamine
- Kardiomiopaatia, eriti südamepuudulikkuse esinemise korral
- Siinusbradükardia
- Olemasolevad sümptomaatilised arütmid
- Samaaegne kasutamine ravimitega, mis teatakse pikendavat QTc-intervalli (teised, mis nimetatud lõigus 4.3).

Tuleb jälgida elektrolüütide tasakaaluhäireid, eriti neid, mis on seotud kaaliumi-, magneesiumi- või kaltsiumitasemetega ja vajadusel korrigeerida enne posakonasoolravi alustamist ning selle ajal.

Posakonasool on CYP3A4 inhibiitor ja kooskasutamisel teiste ravimitega, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel, tuleks posakonasooli kasutada ainult teatud tingimustel (vt lõik 4.5).

Rifabutiin: Kasutamist koos posakonasooliga tuleks vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

Rifamütsiini sarnased antibakteriaalsed ained (rifampitsiin, rifabutiin), teatud krambivastased ained (fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon), efavirens ja tsimetidiin: Nende kombinatsioonide kasutamisel võivad posakonasooli plasmakontsentratsioonid märkimisväärselt alaneda; seetõttu tuleb vältida nende manustamist koos posakonasooliga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt lõik 4.5).

See ravimpreparaat sisaldab umbes 1,75 g glükoosi 5 ml suspensiooni kohta. Patsiendid, kellel on glükoosi-galaktosi malabsorptsioon, ei tohi seda preparaati kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed posakonasoolile:

Posakonasool metaboliseeritakse UDP glükuroonimise kaudu (2. faasi ensüümid) ja ta on p-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraadiks *in vitro*. Seetõttu võivad nende metaboolsete radade inhibiitorid (nt verapamiil, tsüklosporiin, kinidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin jne) või indutseerijad (nt rifampitsiin, rifabutiin, teatud krambivastased ained jne) vastavalt suurendada või vähendada posakonasooli plasmakontsentratsiooni.

Rifabutiin (300 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC-d (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) vastavalt 57 %-ni ja 51 %-ni. Posakonasooli ja rifabutiini ning sarnaste indutseerijate (nt rifampitsiini) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Vaata ka allpool posakonasooli toimet rifabutiini plasmatasemele.

Efavirens (400 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} ja AUC-d vastavalt 45 % ja 50 %. Posakonasooli ja efavirensi kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

Fenütoiin (200 mg üks kord ööpäevas) alandas posakonasooli C_{max} ja AUC-d vastavalt 41 % ja 50 %. Posakonasooli ja fenütoiini ning sarnaste indutseerijate (nt karbamasepiini, fenobarbitaali, primidooni) kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski.

H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid: Posakonasooli plasmakontsentratsioonid (C_{max} ja AUC) vähenesid 39 %, kui posakonasooli manustati koos tsimetidiiniga (400 mg kaks korda ööpäevas), mis oli tingitud imendumise vähenemisest. Posakonasooli ja tsimetidiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Teiste H₂-retseptorite antagonistide (nt. famotidiin, ranitidiin) ja prootonpumba inhibiitorite (nt. omeprasool), mis võivad pidurdada maohappe produktsiooni mitmeid tunde toimet posakonasooli plasma tasemele ei ole uuritud, kuid ilmned võivad biosaadavuse vähenemine, mistõttu tuleb võimalusel koosmanustamist vältida.

Posakonasooli toimed teistele ravimitele:

Posakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor. Posakonasooli koosmanustamine CYP3A4 substraatidega võib põhjustada CYP3A4 substraatide ulatusliku toime tugevnemise, nagu ilmneb allpool kirjeldatud toimest takroliimusele, siroliimusele, atasanaviirile ja midasolaamile. Ettevaatus on vajalik posakonasooli ja CYP3A4 substraatide koosmanustamisel intravenoosselt ning CYP3A4 substraadi annus võib vajada vähendamist. Posakonasooli kooskasutamisel CYP3A4 substraatidega, mis on manustatud suukaudu ja mille suurenemine plasmakontsentratsioonis võib olla seotud kõrvaltoimete tekkimisega, tuleb CYP3A4 substraadi plasmakontsentratsiooni ja/või kõrvaltoimeid põhjalikult jälgida ja vastavalt vajadusele annust korrigeerida. Mitmeid koostoimeuuringuid viidi läbi tervetel vabatahtlikel, kellel ilmnis tugevam posakonasooli toime võrreldes sama annuse manustanud patsientidega. Posakonasooli toime CYP3A4 substraatidele võib patsientidel olla mõnevõrra madalam kui on täheldatud tervetel vabatahtlikel ning eeldatavasti on see patsientide hulgas erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooliga koosmanustamise mõju CYP3A4 substraatide plasmatasemetele võib samuti patsientidel erineda, kui just posakonasooli ei manustata rangelt standardiseeritud viisil koos toiduga, mis oluliselt mõjutab posakonasooli toimet (vt lõik 5.2).

Terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid, halofantriin ja kinidiin (CYP3A4 substraadid):

Posakonasooli manustamine koos terfenadiini, astemisooli, tsisapriidi, pimosiidi, halofantriini või kinidiiniga on vastunäidustatud. Koosmanustamine võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide tõusu, mis viib QTc-intervalli piknemisele ja harvadel juhtudel *torsades de pointes* tekkimisele (vt lõik 4.3).

Tungaltera alkaloidid: Posakonasool võib suurendada tungaltera alkaloidide (ergotamiin ja dihidroergotamiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib viia ergotismi tekkimisele. Posakonasooli manustamine koos tungaltera alkaloididega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel (nt simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin): Posakonasool võib märkimisväärselt suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite plasmatasemeid. Koosmanustamisel posakonasooliga tuleb lõpetada ravi selliste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, kuna plasmatasemete tõusu on seostatud rabdomüolüüsi tekkega (vt lõik 4.3).

Vinca alkaloidid: Posakonasool võib suurendada Vinca alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) plasmakontsentratsiooni, mis võib tekitada neurotoksilisust. Seetõttu tuleb posakonasooli ja Vinca alkaloidide kooskasutamist vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski. Nende koosmanustamisel soovitatakse Vinca alkaloidide annust kohandada.

Rifabutiin: Posakonasool suurendab rifabutiini C_{max} ja AUC-d vastavalt 31 % ja 72 %. Posakonasooli ja rifabutiini kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu patsiendile kaalub üles riski (vt eespool posakonasooli toimet rifabutiini plasmatasemele). Kui neid ravimeid manustatakse koos, soovitatakse hoolikalt jälgida vere vormelementide arvu ja rifabutiini plasmataseme tõusust põhjustatud kõrvaltoimete (nt uveiid) tekkimist.

Tsüklosporiin: Südame-transplantaadiga patsientidel, kes saavad stabiilsetes annustes tsüklosporiini, suurendas posakonasool annuses 200 mg üks kord ööpäevas tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni, mis nõudis annuse vähendamist. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati tsüklosporiini plasmatasemete suurenemise juhte, mis põhjustas tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud nefrotoksilisus ning üks letaalne leukoentsefalopaatia juhtum. Posakonasoolravi alustamisel patsientidel, kes juba võtavad tsüklosporiini, tuleb tsüklosporiini annust vähendada (nt umbes kolmveerandini hetkel manustatavast annusest). Edaspidi tuleb koosmanustamise ajal ning pärast posakonasoolravi lõpetamist hoolikalt jälgida tsüklosporiini plasmataset ning vastavalt vajadusele tsüklosporiini annust kohandada.

Takroliimus: Posakonasool suurendas takroliimuse (0,05 mg/kg kehakaalu kohta ühekordse annusena) C_{max} ja AUC-d vastavalt 121 % ja 358 %. Kliinilise efektiivsuse uuringutes täheldati kliiniliselt olulisi koostoimeid, mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või posakonasooli manustamise lõpetamist. Patsientidel, kes posakonasoolravi alustamisel juba saavad takroliimust, tuleb takroliimuse annust vähendada (nt ühe kolmandiku võrra hetkel manustatavast annusest). Seejärel tuleb takroliimuse plasmatasemeid hoolikalt jälgida posakonasooliga koosmanustamisel ja posakonasoolravi lõpetamisel ning takroliimuse annust vastavalt vajadusele kohandada.

Siroliimus: Korduv posakonasooli suukaudsete annuste manustamine tervetele vabatahtlikele (400 mg kaks korda ööpäevas 16 päeva vältel) suurendas siroliimuse (2 mg ühekordse annusena) C_{max} ja AUC-d keskmiselt vastavalt 6,7-korda ja 8,9-korda (vahemik 3,1 kuni 17,5-korda). Posakonasooli toime siroliimusele patsientidel ei ole teada, kuid eeldatavasti on see erinev, sõltuvalt erinevast posakonasooli toimest patsientidele. Posakonasooli koosmanustamine siroliimusega ei ole soovitatav ning seda tuleks võimaluse korral vältida. Kui leitakse, et koosmanustamine on vältimatu, on soovitatav siroliimuse annust posakonasoolravi alustamisel oluliselt vähendada ning siroliimuse kontsentratsiooni täisveres väga tihti kontrollida. Siroliimuse kontsentratsioone tuleb mõõta posakonasoolravi alustamisel, koosmanustamise ajal ja ravi lõpetamisel ning siroliimuse annust tuleb vastavalt vajadusele kohandada. Tähelepanu tuleb pöörata asjaolule, et siroliimuse jääkkontsentratsiooni ning AUC vaheline suhe posakonasooliga koosmanustamisel muutub. Sellest lähtuvalt võivad siroliimuse tavaliste terapeutiliste annuste kasutamise korral saavutatavad jääkkontsentratsioonid osutada alalävisteks. Seetõttu on oluline saavutada jääkkontsentratsioonid, mis langeksid tavalise terapeutilise annusevahemiku ülemisse ossa ning hoolikalt jälgida kliinilisi märke ja sümptomeid, laboratoorseid parameetreid ja koe biopsiaid.

HIV proteaasi inhibiitorid: Kuna HIV proteaasi inhibiitorid on CYP3A4 substraadid, on oodata nende anti-retroviraalsete ainete plasmatasemete tõusu posakonasooli toimet. Posakonasooli suukaudne manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga (300 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} ja AUC-d keskmiselt vastavalt 2,6-korda ja 3,7-korda (vahemik 1,2 kuni 26-korda). Posakonasooli suukaudne manustamine (400 mg kaks korda ööpäevas) koos atasanaviiriga ja ritonaviiriga (300/100 mg üks kord ööpäevas) tervetele vabatahtlikele 7 päeva jooksul suurendas atasanaviiri C_{max} ja AUC-d keskmiselt vastavalt 1,5-korda ja 2,5-korda (vahemik 0,9 kuni 4,1-korda). Posakonasooli lisamist atasanaviir-ravile või atasanaviir pluss ritonaviir-ravile seostati bilirubiini plasmataseme tõusuga. Anti-retroviraalsete ainete, mis on CYP3A4 substraadid, koosmanustamisel posakonasooliga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida nende ainete toksilisuse ja kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

Midasolaam ja teised CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavad bensodiasepiinid: Uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas posakonasool (200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul) i.v. manustatud midasolaami (0,05 mg/kg) AUC-d 83 %. Teises uuringus tervetel vabatahtlikel suurendas korduv posakonasooli suukaudne manustamine (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul) i.v. manustatud midasolaami (0,4 mg ühekordne annus) C_{max} ja AUC-d keskmiselt vastavalt 1,3- ja 4,6-korda (vahemik 1,7 kuni 6,4-korda); posakonasooli manustamine 400 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul suurendas i.v. manustatud midasolaami C_{max} ja AUC-d vastavalt 1,6 ja 6,2-korda (vahemik 1,6 kuni 7,6 -korda). Mõlemad posakonasooli annused suurendasid suukaudse midasolaami (2 mg ühekordne suukaudne annus) C_{max} ja AUC-d vastavalt 2,2 ja 4,5-korda. Lisaks suurendas suukaudu koosmanustatud posakonasool (200 mg või 400 mg) midasolaami keskmist lõplikku poolväärtusaega ligikaudu 3–4 tunnilt kuni 10 tunnini. Pikenenud sedatsiooni ohu tõttu on soovitatav koosmanustamisel posakonasooliga kaaluda kõigi CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate bensodiasepiinide (nt midasolaam, triasolaam, alprasolaam) annuste kohandamist.

CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvad kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin): Koosmanustamisel posakonasooliga soovitatakse regulaarselt jälgida kaltsiumikanali blokaatoritega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse tekkimist. Kaltsiumikanali blokaatorite annust võib olla vaja kohandada.

Digoksiin: Teiste asoolide manustamist on seostatud digoksiini plasmataseme tõusuga. Seetõttu võib posakonasool suurendada digoksiini plasmakontsentratsiooni ning posakonasoolravi alustamisel ja lõpetamisel tuleb jälgida digoksiini plasmatasemeid.

Sulfonüüluuread: Mõnedel tervetel vabatahtlikel alanes glükoosi kontsentratsioon veres, kui glipisiidi manustati koos posakonasooliga. Diabeetilistel patsientidel soovitatakse jälgida glükoosi kontsentratsioone veres.

4.6 Rasedus ja imetamine

Posakonasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Posakonasooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub selgelt üles võimaliku riski lootele.

Posakonasool eritub imetavate rottide piima (vt lõik 5.3). Posakonasooli eritumist inimese rinnapiima ei ole uuritud. Posakonasoolravi alustamisel tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Posakonasooli toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Posakonasooli ohutust on hinnatud > 2400 patsiendil ja tervetel vabatahtlikel, kes olid kaasatud kliinilistesse uuringutesse ja turustamisjärgsest kogemusest. Kõige sagedamini esinenud tõsiste seotud kõrvaltoimete hulka kuulusid iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, pürektsia ja suurenenud bilirubiini sisaldus.

Tabel 2. Raviga seotud kõrvaltoimed (RSK) organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. <i>Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)</i>	
Vere ja lümfisüsteemi häired Sage: Aeg-ajalt: Harv:	neutropeenia trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, eosinofiilia, lümfadenopaatia hemolüütiline ureemia, trombotsütopeeniline purpur, pantsütopeenia, koagulopaatia, verejooksud
Immuunsüsteemi häired Aeg-ajalt: Harv:	allergiline reaktsioon ülitundlikkusreaktsioon
Endokriinsüsteemi häired Harv:	neerupealise koore puudulikkus, langenud gonadotropiini tase veres
Ainevahetus- ja toitumishäired Sage: Aeg-ajalt:	Anoreksia, elektrolüütide tasakaalu häire hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired Harv:	psühhootiline häire, depressioon
Närvisüsteemi häired Sage: Aeg-ajalt: Harv:	paresteesia, uimasus, unisus, peavalu konvulsioonid, neuropaatia, hüpoasteesia, treemor tserebrovaskulaarne sündmus, entsefalopaatia, perifeerne neuropaatia, mähk
Sima kahjustused Aeg-ajalt: Harv:	Nägemise ähmastumine diploopia, skotoopia
Kõrva ja labürindi kahjustused Harv:	kuulmishäired
Südame häired Aeg-ajalt: Harv:	Pikenenud QT sündroom [§] , muutused elektrokardiogrammis [§] , palpitatsioonid <i>torsade de pointes</i> , äkksurm, ventikulaarne tahhükardia, kardiorespiratoorne seisak, südame seiskus, müokardi infarkt
Vaskulaarsed häired Aeg-ajalt: Harv:	hüpertensioon, hüpotensioon pulmonaar emboolia, süvaveeni tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Harv:	pulmonaarhüpertensioon, interstitsiaalne pneumoonia, pneumoniit
Seedetrakti häired Sage: Aeg-ajalt: Harv:	oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, vedel väljaheide, düspepsia, suukuivus, kõhupuhitus pankreatiit seedetrakti verejooks, soolesulgus

Maksa ja sapiteede häired Sage: Aeg-ajalt: Harv:	suurenenud maksafunktsiooni näitajad (suurenenud ASAT, suurenenud ALAT, suurenenud bilirubiin, suurenenud leeliseline fosfataas, suurenenud GGT) hepatotsellulaarne kahjustus*, hepatiit, ikterus, hepatomegalia maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit, kolestaas, hepatosplenomegalia, maksa hellus, motoorika häire
Naha ja nahaaluskoe kahjustused Sage: Aeg-ajalt: Harv:	lööve suuhaavand, alopeetsia Stevens Johnsoni sündroom, villiline lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused Harv:	seljavalu
Neerude ja kuseteede häired Aeg-ajalt: Harv:	äge neerupuudulikkus, neerupuudulikkus, suurenenud vere kreatiniinisaldus neerutuubulite atsidoos, interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired Aeg-ajalt: Harv:	menstruatsiooni häire rinnavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage: Aeg-ajalt: Harv:	palavik, asteenia, väsimus turse, valu, külmavärinad, halb enesetunne keeleturse, näoturse
Uuringud Harv:	ravimite plasmatasemete muutused

[§] Vt lõik 4.4.

* Turuletulekujärgselt on esinenud teateid fataalselt lõppenud tõsisematest maksakahjustustest (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei esinenud patsientidel, kes said posakonasooli kuni 1600 mg/ööpäevas, kõrvaltoimeid, mis oleks erinenud nendest, mis esinesid väiksemaid annuseid saanud patsientidel. Juhuslik üleannustamine esines ühel patsiendil, kes võttis 3 päeva jooksul 1200 mg kaks korda ööpäevas. Uringuarstid ei täheldanud mingeid kõrvaltoimeid.

Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks – triasooli derivaadid, ATC-kood: J02A C04.

Toimemehhanism

Posakonasool inhibeerib ensüümi lanosterool-14 α -demetülaasi (CYP51), mis katalüüsib olulist etappi ergosterooli biosünteesis.

Mikrobioloogia

On näidatud, et posakonasool toimib *in vitro* järgmistesse mikroorganismidesse: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ja *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* spp. Mikrobioloogilised uuringud näitavad, et posakonasool on toimiv *Rhizomucor*, *Mucor* ja *Rhizopus* liikide suhtes, kuigi kliinilised andmed on veel väga piiratud, et hinnata posakonasooli efektiivsust nende haigustekitajate suhtes.

Resistentsus

On kindlaks tehtud kliinilised isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus posakonasooli suhtes. Resistentsuse peamiseks mehhanismiks on asenduste tekitamine märklaudvalgus CYP51.

Kombinatsioon teiste seenevastaste ravimitega

Seenevastaste kombineeritud ravide kasutamine ei tohiks vähendada ei posakonasooli ega ka teiste ravide efektiivsust; siiski ei ole praegusel ajal kliinilist tõestust selle kohta, et kombineeritud ravi pakuks täiendavat eelist.

Farmakokineetilis-/farmakodünaamilised seosed

Täheldati korrelatsiooni ravimi üldise toime, jagatuna MIC-ga (AUC/MIC), ja kliinilise efektiivsuse vahel. *Aspergillus* nakkusega isikutel oli kriitiline suhe ~200. On väga tähtis, et *Aspergillus* nakkusega isikutel saavutataks maksimaalsed plasmatasemed (vt lõik 4.2 ja 5.2 soovitatavad annustamisskeemid ja toidu mõju imendumisele).

Kliiniline kogemus

Invasiivne aspergilloos

Mittevõrdlevas päästva ravi uuringus hinnati posakonasooli manustatuna suukaudselt jaotatud annustes 800 mg/ööpäevas invasiivse aspergilloosi ravis patsientidel, kes ei reageerinud ravile amfoteritsiin B (kaasa arvatud liposoompreparaadid) või itrakonooliga, või patsientidel, kes ei talunud neid ravimpreparaate. Kliinilist tulemit võrreldi sõltumatu kontrollgrupiga, mis moodustati meditsiiniliste andmete retrospektiivse ülevaatamise käigus. Sõltumatu kontrollgrupp koosnes 86 patsiendist, kes said kättesaadavat ravi (nagu allpool toodud) põhiliselt samal ajal ja samades uuringukohtades, kui posakonasooliga ravitavad patsiendid. Enamik aspergilloosi juhtudest nii posakonasooli grupis (88 %) kui ka sõltumatu kontrollgrupis (79 %) loeti eelnenud ravile mitteallunuks.

Nagu näidatud Tabelis 3, ravi lõpus reageeris efektiivselt ravile (täieliku või osalise taandumisega) 42 % posakonasooliga ravitud patsienti võrreldes 26 % sõltumatu kontrollgrupi patsientidega. Siiski, kuna tegu ei olnud prospektiivse randomiseeritud kontrollitud uuringuga, tuleb kõiki võrdlusi sõltumatu kontrollgrupiga käsitleda ettevaatlikult.

Tabel 3. Posakonasooli üldine efektiivsus ravi lõpus invasiivse aspergilloosi puhul võrreldes sõltumatu kontrollgrupiga

	Posakonasool	Sõltumatu kontrollgrupp
Üldine ravile reageerimine	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Efektiivsus liigiti		
Kõik mükoloogiliselt kindlaks tehtud <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

¹ Hõlmab teisi vähem levinud või tundmatuid liike

Fusarium spp.: 11 patsienti 24-st, kellel oli tõestatud või tõenäoline fusarioosis, raviti edukalt posakonasooliga 800 mg ööpäevas jaotatud annustes keskmiselt 124 päeva ja kuni 212 päeva. Kaheksateiskümne patsiendi hulgas, kes ei talunud või kelle infektsioon ei allunud amfoteritsiin B või itrakonasoolile, reageeris ravile seitse patsienti.

Kromblastomükooos/mütsetoom: 9-t patsienti 11-st raviti edukalt posakonasooliga 800 mg/ööpäevas jaotatud annustega keskmiselt 268 päeva ja kuni 377 päeva. Viiel patsiendil nendest oli *Fonsecaea pedrosoi* tekitatud kromblastomükooos ja 4-l oli peamiselt *Madurella* spp. põhjustatud mütsetoom.

Koktsidioidmükooos: 11-t patsienti 16-st raviti edukalt (ravi lõpus algtasemel esinenud haigusnähtude ja sümptomite täielik või osaline taandumine) posakonasooliga 800 mg/ööpäevas jaotatud annustes keskmiselt 296 päeva ja kuni 460 päeva.

Asool-tüüpi ravimitele tundliku orofarüngaalse kandidoosi ravi (OFK)

Randomiseeritud, pimedas (hindaja osas), kontrollitud uuringus osalesid asooli-tüüpi ravimitele tundlikku orofarüngaalset kandidoosi põdevad HIV-nakkusega patsiendid (kõigi patsientide analüüsides oli ravi alguses isoleeritud *C. albicans*). Esmane efektiivsuse näitaja oli kliiniline tulemus (defineeritud kui täielik või osaline paranemine) 14-päevase ravi järgselt. Patsiendid said kas posakonasooli või flukonasooli suukaudset suspensiooni (mõlemat ravimit anti järgmiselt: 100 mg kaks korda ööpäevas esimesel päeval ning 100 mg üks kord ööpäevas 13. päeva vältel).

Ülaltoodud uuringu kliinilised ja mükoloogilised tulemused on näidatud allpool Tabelis 4. Posakonasool ei jäänud kliinilise tulemuse näitajate osas flukonasoolile alla ei 14-ndal päeval, ega 4 nädalat pärast ravi lõppu.

Tabel 4. Kliinilise tulemuse näitajad orofarüngaalse kandidoosi korral

<u>Tulemusnäitaja</u>	<u>Posakonasool</u>	<u>Flukonasool</u>
Kliinilise tulemuse näitaja 14-ndal päeval	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Kliinilise tulemuse näitaja 4 nädalat pärast ravi lõppu	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Kliinilise tulemuse näitaja oli defineeritud kui juhtude arv, mille puhul saavutati kliiniline ravivastus (osaline või täielik paranemine), jagatuna analüüsi sobivate juhtude koguarvuga.

Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika (uuringud 316 ja 1899)

Kahes randomiseeritud, kontrollitud profülaktika uuringus osalesid patsiendid, kellel oli suur risk invasiivsete seeninfektsioonide tekkeks.

Uuring 316 oli randomiseeritud, topeltpime uuring allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (HSCT) retsipientidel, kellel oli transplantaat-peremehe-vastu haigus ning kes said posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli kapsleid annuses 400 mg üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus 16 nädalat pärast randomiseerimist; haigestumust hindas pimemeetodil sõltumatu väliste ekspertide rühm. Oluliseim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodil (ajavahemik uuringuravimi esimesest annusest viimase annuseni + 7 päeva). Enamikel uuringusse kaasatud patsientidest (377/600, [63%]) oli ravi alguses äge 2. või 3. astme või krooniline ulatuslik transplantaat-peremehe-vastu haigus (195/600, [32,5 %]). Keskmine ravi kestus oli 80 päeva posakonasoolirühmas ja 77 päeva flukonasoolirühmas.

Uuring 1899 oli randomiseeritud pimeuuring (hindaja osas) neutropeeniaga patsientidel, kes said ägeda müelogeense leukeemia või müelodüsplastilise sündroomi raviks tsütotoksilist kemoterapiat ning kellele anti posakonasooli suukaudset suspensiooni annuses 200 mg kolm korda ööpäevas või flukonasooli suspensiooni annuses 400 mg üks kord ööpäevas või itrakonasooli suukaudset lahust annuses 200 mg kaks korda ööpäevas. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide (tõestatud/tõenäoline) haigestumus raviperioodi vältel, mida hindas pimemeetodil sõltumatu väliste ekspertide rühm. Oluliseim teisene näitaja oli invasiivsete seeninfektsioonide

(tõestatud/tõenäoline) haigestumus 100 päeva pärast randomiseerimist. Kõige sagedasem põhihaigus (435/602, [72 %]) oli uus ägeda müelogeense leukeemia (AML) diagnoos. Keskmine ravi kestus oli 29 päeva posakonasooli rühmas ja 25 päeva flukonasooli-/itrakonasoolirühmas.

Mõlemas profülaktika uuringus oli sagedasem lisandunud infektsioon aspergilloos. Mõlema uuringu tulemused on toodud Tabelis 5 ja 6. Võrreldes kontrollrühma patsientidega, täheldati *Aspergillus*-infektsioone vähem neil patsientidel, kes said posakonasooli profülaktilist ravi.

Tabel 5. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused.

Uuring	Posakonasool	Kontrollrühm ^a	P-väärtus
Tõestatud/tõenäoliste invasiivsete seeninfektsioonidega patsientide osakaal (%)			
<u>Raviperiood^b</u>			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<u>Määratud ajaperiood^c</u>			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonasool; ITZ = itrakonasool; POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva; uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist; uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Tabel 6. Invasiivsete seeninfektsioonide profülaktika kliiniliste uuringute tulemused.

Uuring	Posakonasool	Kontrollrühm ^a	
Tõestatud/tõenäolise invasiivsete aspergilloosiga patsientide osakaal (%)			
<u>Raviperiood^b</u>			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
<u>Määratud ajaperiood^c</u>			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = flukonasool; ITZ = itrakonasool; POS = posakonasool.

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

b: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni uuringuravimi viimase annuseni pluss 7 päeva; uuringus 316 ajavahemik uuringuravimi esimesest kuni viimase annuseni pluss 7 päeva.

c: Uuringus 1899 ajavahemik randomiseerimisest kuni 100. päevani pärast randomiseerimist; uuringus 316 ajavahemik uuringu esimesest päevast kuni 111. päevani selle järgselt.

d: Kõik randomiseeritud patsiendid.

e: Kõik ravitud patsiendid.

Uuringus 1899 ilmnis oluline kogusuremuse vähenemine posakonasoolirühmas [POS 49/304 (16 %) vs FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Kaplani-Meieri näitaja järgi oli elulemuse tõenäosus kuni 100-nda päevani pärast randomiseerimist oluliselt suurem posakonasooli saanud patsientidel; parem elulemus ilmnis nii kõigi surmapõhjuste analüüsimisel (P= 0,0354) kui ka invasiivsete seeninfektsioonidega seotud surmade analüüsimisel (P= 0,0209).

Uuringus 316 oli kogusuremus sarnane (POS, 25 %; FLU, 28 %); kuid invasiivsete seeninfektsioonidega seotud suremus oli oluliselt väiksem posakonasoolirühmas (4/301) võrreldes flukonasoolirühmaga (12/299; P= 0,0413).

Kasutamine lastel

Invasiivsete seeninfektsioonide uuringus said kuusteist patsienti vanuses 8...17 aastat ravimit 800 mg/ööpäevas. Nende 16 pediatrilise patsiendi kohta kogutud andmete põhjal võib arvata, et ravimi ohutus lastel on sarnane 18-aastastel ja vanematel patsientidel täheldatuga.

Lisaks said kaksteist patsienti vanuses 13...17 aastat 600 mg ravimit ööpäevas invasiivsete seeninfektsioonide profülaktikaks (uuringud 316 ja 1899). Ravimi ohutus nendel alla 18-aastastel patsientidel oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga. 10 uuringus osalenud patsiendi kohta saadud farmakokineetilised andmed viitavad sellele, et ravimi farmakokineetika lastel on sarnane 18-aastaste ja vanemate patsientide puhul täheldatud farmakokineetikaga.

Ravimi ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Elektrokardiogrammi hindamine

Mitmed ajaliselt vastavad EKG-d, mis tehti 12 tunni jooksul, saadi 173 tervelt vabatahtlikult meessoost ja naissoost isikult vanuses 18 kuni 85 aastat enne posakonasooli (400 mg kaks korda ööpäevas koos suure rasvasisaldusega toiduga) manustamist ja manustamise ajal. Kliiniliselt olulisi muutusi keskmises QTc-intervallis (Fridericia) võrreldes algtasemega ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Posakonasooli imendumise keskmine aeg t_{max} on ~ 3 tundi (toidetud patsiendid). Posakonasooli farmakokineetika on pärast kuni 800 mg annuse ühekordset ja korduvat manustamist lineaarne, kui ravimit võeti koos suure rasvasisaldusega toiduga. Plasmakontsentratsiooni edasist suurenemist ei täheldatud, kui 800 mg ööpäevas manustati patsientidele ja tervetele vabatahtlikele. Tühja kõhuga, AUC suurenes vähem võrreldes annusega 200 mg. Tervetel vabatahtlikel suurenes tühja kõhu tingimustes kogu päevase annuse (800 mg) jagamisel 200 mg annusteks, mis manustati neli korda ööpäevas, võrreldes 400 mg manustamisega kaks korda ööpäevas posakonasooli plasmakontsentratsioon 48 tunni jooksul 58 %.

Toidu toime suukaudselt manustatud ravimi imendumisele tervetel vabatahtlikel

Posakonasooli AUC on umbes 2,6 korda suurem, kui seda manustatakse rasvavaese toidu või toidulisandiga (14 grammi rasva) ja 4 korda suurem, kui seda manustatakse suure rasvasisaldusega toiduga (~ 50 grammi rasva) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Posakonasooli tuleb manustada koos toidu või toidulisandiga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Posakonasool imendub aeglaselt ja elimineerub aeglaselt ulatusliku jaotusruumalaga (1774 liitrit) ja seondub väga hästi valkudega (> 98 %), peamiselt seerumialbumiiniga.

Metabolism

Posakonasoolil ei ole tihti peamist veres ringlevat metaboliiti ja selle kontsentratsioonid ei muutu tõenäoliselt CYP450 ensüümide inhibiitorite toimetel. Teistest veres ringlevatest metaboliitidest on enamus posakonasooli glükuroniidkonjugaadid, kusjuures oksüdatiivseid metaboliite (CYP450 vahendatud) on leitud vaid vähesel määral. Radioaktiivselt märgistatud annusest eritus metaboliitidena uriini ja väljaheitega umbes 17 %.

Eritumine

Posakonasool eritub aeglaselt keskmise poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) 35 tundi (vahemikus 20 kuni 66 tundi). Pärast ^{14}C -posakonasooli manustamist tuvastati radioaktiivsus peamiselt väljaheites (77 % radioaktiivselt märgistatud annusest), kusjuures peamiseks komponendiks oli lähteühend (66 % radioaktiivselt märgistatud annusest). Renaalne kliirens on vähetähtsaks eliminatsiooni teeks, 14 % radioaktiivselt märgistatud annusest eritus uriiniga (< 0,2 % radioaktiivselt märgistatud annusest on lähteühend). Tasakaaluseisund saabub korduval manustamisel 7 kuni 10 päeva pärast.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Lapsed (< 18 aastased)

Pärast posakonasooli manustamist annuses 800 mg ööpäevas jaotatud annustena invasiivsete seeninfektsioonide ravis, oli keskmine plasmakontsentratsioon 12 patsiendil vanuses 8 - 17 aastat (776 ng/ml) sarnane 194 patsiendi vanuses 18 - 64 aastat plasmakontsentratsiooniga (817 ng/ml). Alla 8-aastaste laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad. Sarnaselt oli profülaktilistes uuringutes posakonasooli püsiv keskmine kontsentratsioon (C_{av}) kümnel noorukil (vanuses 13...17 aastat) võrreldav täiskasvanutel (18-aastastel ja vanematel) saavutatud kontsentratsiooniga (C_{av}).

Soolised erinevused

Posakonasooli farmakokineetika meestel ja naistel on sarnane.

Eakad patsiendid (≥ 65 aastat)

Eakatel patsientidel (24 isikut vanuses ≥ 65 aastat) täheldati C_{max} (26 %) ja AUC (29 %) suurenemist võrreldes nooremate isikutega (24 isikut vanuses 18 kuni 45 aastat). Siiski, kliinilistes efektiivsuse uuringutes oli posakonasooli ohutus noortel ja eakatel patsientidel sarnane.

Rassilised erinevused

Mustanahalistel isikutel täheldati posakonasooli AUC ja C_{max} tagasihoidlikku vähenemist (16 %) võrreldes valgetega. Siiski oli posakonasooli ohutuse profiil mustanahalistel ja valgetel sarnane.

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamisel ei täheldatud kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) toimet posakonasooli farmakokineetikale; seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega isikutel ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) oli posakonasooli AUC väga varieeruv [> 96 % CV (variatsioonikordaja)] võrreldes teiste renaalsete häiretega gruppidega [< 40 % CV]. Kuna posakonasool ei elimineeru oluliselt neerude kaudu, arvatakse, et raske neerukahjustus ei mõjuta posakonasooli farmakokineetikat ja annust ei ole vaja kohandada. Posakonasooli ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi teel.

Maksakahjustus

Väikese arvu maksakahjustusega patsientidega ($n=12$) läbi viidud uuringus tugevnes toime, mis oli seotud poolväärtusaja pikenemisega maksakahjustusega patsientidel (kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega gruppides vastavalt 26,6; 35,3 ja 46,1 tundi võrreldes 22,1 tunniga normaalse maksafunktsiooniga isikutega). Raske maksakahjustusega patsientidel täheldati tasakaaluoleku AUC umbes 2-kordset suurenemist. Kuna andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud, tuleb posakonasooli raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega, sest poolväärtusaja pikenemine võib viia toime tugevnemiseni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nagu teistegi asoolrühma seenevastaste ainete puhul, täheldati posakonasooli korduva manustamise toksilisuse uuringutes toimeid, mis olid seotud steroidhormooni sünteesi inhibeerimisega. Toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati neerupealise koore supressiooni plasmakontsentratsioonide juures, mis on võrdsed või suuremad, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega.

Neuronaalne fosfolipidoos esines koertel, kellel manustati ravimit ≥ 3 kuud madalama süsteemse toime juures, kui saadi inimestel terapeutiliste annustega. Seda ei täheldatud aga ahvidel, kellele manustati ravimit ühe aasta jooksul. Kaheteistkuulistest neurotoksilisuse uuringutes koertel ja ahvidel ei täheldatud toimeid kesk- ja perifeerse närvisüsteemi talitlusele, mis oli suurem kui saadi terapeutiliste annustega.

2-aastases uuringus rottidel täheldati kopsu fosfolipidoosi, mis põhjustas alveoolide dilatatsiooni ja obstruktsiooni. Need leiud ei näita aga tingimata võimalikke funktsionaalseid muutusi inimestel.

Korduva manustamise ohutuse farmakoloogilises uuringus ahvidel ei täheldatud toimeid elektrokardiogrammidele, kaasa arvatud QT- ja QTc-intervallile süsteemse toime korral, mis oli 4,6 korda tugevam kui toime, mis saadi inimestel terapeutiliste annustega. Korduva manustamise ohutuse farmakoloogia uuringus rottidel ei näidanud ehkardiograafia südame dekompensatsiooni süsteemse toime korral, mis oli 1,4 korda tugevam kui toime, mis saadi inimestel terapeutiliste annustega. Rottidel ja ahvidel täheldati süstoolse ja arteriaalse vererõhu tõusu (kuni 29 mm Hg) süsteemse toime korral, mis oli 1,4 korda ja 4,6 korda suurem, kui see, mis saavutati terapeutiliste annustega.

Reproduktiooni, peri- ja postnataalse arengu uuringud viidi läbi rottidel. Toime korral, mis oli nõrgem kui inimestel terapeutiliste annustega saadud, põhjustas posakonasool skeleti muutusi ja väärenguid, düstookiat, tiinuseaja pikenemist, järglaste keskmise suuruse ja elulemuse vähenemist. Küülikutel oli posakonasool embrüotoksiline plasmakontsentratsioonide korral, mis olid suuremad kui inimestel terapeutiliste annustega saadud. Nagu teistegi asoolirühma seenevastaste ainete puhul, peeti neid toimeid reproduktioonile tulenevaks ravi toimest steroidogeneesile.

Posakonasool ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline. Kartsinogeensuse uuringud ei näidanud erilist ohtu inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Simetikoon
Naatriumbensoaat (E211)
Naatriumsitraatdihüdraat
Sidrunhappe monohüdraat
Glütserool
Ksantaankummi
Vedel glükoos
Titaandioksiid (E171)
Kunstlik kirsimaitseaine, mis sisaldab bensüülalkoholi ja propüleenglükooli
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend: 2 aastat

Pärast pakendi esmakordset avamist: 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

105 ml suukaudset suspensiooni 123 ml pudelis (oranžkollane klaas tüüp IV), mis on suletud plastist lapsekindla korgiga (polüpropüleen) ja mõõtelusikas (polüstüreenist) 2 jaotusega: 2,5 ml ja 5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/321/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

25. oktoober 2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA(D) KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL (*välimine pappkarp*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Posaconazole SP 40 mg/ml suukaudne suspensioon
posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab ka vedelat glükoosi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks 105 ml pudel suukaudset suspensiooni
Mõõtelusikas

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast pudeli esmakordset avamist nelja nädala möödudes kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida sügavkülmas.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/321/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Posaconazole SP

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL (pudeli etikett)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Posaconazole SP 40 mg/ml suukaudne suspensioon
posakonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab ka vedelat glükoosi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks 105 ml pudel suukaudset suspensiooni
Mõõtelusikas

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne kasutamist loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIRKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast pudeli esmakordset avamist nelja nädala möödudes kasutamata jäänud ravim tuleb hävitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida sügavkülmas.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/321/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDIINFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Posaconazole SP 40 mg/ml suukaudne suspensioon posakonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Posaconazole SP ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Posaconazole SP'i võtmist
3. Kuidas Posaconazole SP'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Posaconazole SP'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON POSACONAZOLE SP JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Posaconazole SP kuulub seenevastase toimega triasoolideks nimetatavate ravimite rühma. Neid ravimeid kasutatakse väga mitmesuguste seennakkuste ärahoidmiseks ja raviks. Posaconazole SP toimib teatud tüüpi seente, mis võivad põhjustada nakkusi inimesel, surmamise või nende kasvu peatamise teel.

Posaconazole SP'i saab kasutada järgmist tüüpi seennakkuste ravimiseks täiskasvanutel:

- Nakkused, mis on põhjustatud *Aspergillus* perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravi käigus seenevastaste ravimitega amfoteritsiin B või itrakonasool, või juhul, kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- Nakkused, mis on põhjustatud *Fusarium* perekonda kuuluvate seente poolt ning mis ei ole paranenud ravi käigus amfoteritsiiniga B või juhul, kui ravi amfoteritsiiniga B on tulnud peatada;
- Nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mis tekitavad selliseid seisundeid, nagu kromblastomükoos ja müsetoom ning mis ei ole paranenud ravi käigus itrakonasooliga, või juhul, kui ravi itrakonasooliga on tulnud peatada;
- Nakkused, mis on põhjustatud seente poolt, mida nimetatakse *Coccidioides* ning mis ei ole paranenud ravi käigus ühe või mitme amfoteritsiiniga B, itrakonasooliga või flukonasooliga, või juhul, kui ravi nende preparaatidega on tulnud peatada;
- *Candida* tüüpi seente poolt põhjustatud infektsioonid suu ja kurgu piirkonnas (tuntud kui soor), mis on kas uued infektsioonid või sellised, mis ei ole itrakonasooliga ja/või flukonasooliga ravides paranenud.

Posaconazole SP'i võib kasutada seeninfektsioonide ärahoidmiseks patsientidel, kelle immuunsüsteem võib olla teiste ravimite või haiguste tagajärjel nõrgenenud.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE POSACONAZOLE SP'I VÕTMIST

Ärge kasutage Posaconazole SP'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) posakonasooli või Posaconazole SP'i mõne koostisosa suhtes.
- kui te võtate teisi ravimeid, mis sisaldavad tungaltera alkaloidide (kasutatakse migreeni raviks). Posakonasool võib tõsta nende ravimite plasmatasemeid, mis võib omakorda viia tõsise verevoolu vähenemiseni teatud kehaosadesse ning põhjustada kudede kahjustusi.
- kui te võtate mõnda järgnevalt toodud ravimite. Posakonasool võib tõsta nende ravimite plasmatasemeid, mis võib omakorda viia väga tõsiste südame rütmihäirete tekkimiseni:
 - terfenadiin (kasutatakse allergiate raviks)
 - astemisool (kasutatakse allergiate raviks)
 - tsisapriid (kasutatakse maoprobleemide raviks)
 - pimosiid (kasutatakse Tourette'i sündroomi sümptomite raviks)
 - halofantriin (kasutatakse malaaria raviks)
 - kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks).
- kui te võtate simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini ja teisi sarnaseid ravimeid (nn HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid või statiine), mida kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme raviks.

Teiste ravimite kohta, mis samuti võivad Posaconazole SP'iga koostoimeid omada, vaadake palun lõiku "Kasutamine koos teiste ravimitega".

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Posaconazole SP

Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga. Lisaks eelpool nimetatud ravimitele, mida ei tohi koos posakonasooliga kasutada südame rütmihäirete riski tõttu, on veel teised ravimid, mis võivad põhjustada rütmihäireid ning mis posakonasooliga kooskasutamisel võivad suurenedada.

Õelge oma arstile:

- kui teil on kunagi esinenud allergilisi reaktsioone teistele ravimitele asoolide või triasoolide rühmast. Siia kuuluvad ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool.
- kui teil on või on olnud probleeme maksaga. Te võite vajada spetsiaalsete vereanalüüside läbiviimist Posaconazole SP'iga ravi ajal.
- kui teil on probleeme neerudega ja te kasutate ravimeid, mis mõjutavad teie neerufunktsiooni.
- kui teil tekib tugev kõhulahtisus või oksendamine, kuna need seisundid võivad Posaconazole SP'i toimet vähendada.
- kui teile on kunagi öeldud, et teil on mõni järgnevatest seisunditest:
 - Kõrvalekalded südame rütmis (EKG), mis viitab QTc-intervalli pikenemisele
 - Südamelihase nõrkus või südamepuudulikkus
 - Väga aeglane südamerütm
 - Mistahes südamerütmi häire
 - Mistahes häired kaaliumi, magneesiumi või kaltsiumi sisalduses teie veres.

Posaconazole SP on ette nähtud kasutamiseks ainult täiskasvanutel (vanemad, kui 18 aastat).

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Palun vaadake allpool toodud loetelu ravimite, mida ei tohi kasutada, kui te võtate Posaconazole SP'i.

Teatud ravimeid võib mõnikord koos Posaconazole SP'iga kasutada, kuid sellisel juhul võib olla vajalik rakendada erihooldust.

Teatud ravimid võivad tõsta (võimalik ka kõrvaltoimete esinemise riski tõus) või langetada (võimalik ravimi efektiivsuse langus) posakonasooli plasmatasemeid.

Ravimid, mis võivad posakonasooli plasmatasemeid langetada:

- Rifabutiin ja rifampitsiin (kasutatakse teatud nakkuste raviks). Kui te juba kasutate rifabutiini, tuleb jälgida teie verepilti ning mõningate rifabutiini poolt põhjustatud võimalike kõrvaltoimete tekkimist.
- Mõningad ravimid, mida kasutatakse krambihoogude raviks või ärahoidmiseks, nagu fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, primidoon.
- Efavirens, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks.
- Ravimid, mida kasutatakse mao happesuse vähendamiseks, nagu tsimetidiin ja ranitidiin, või omeprasool ning sellega sarnased ravimid, mida nimetatakse prootonpumba inhibiitoriteks.

Posaconazole SP võib tõsta (võimalik ka kõrvaltoimete esinemise riski tõus) mõnede teiste ravimite plasmatasemeid. Nende hulka kuuluvad:

- Vinkristiin, vinblastiin ja teised vinca alkaloidid (kasutatakse vähi raviks)
- Tsüklosporiin (kasutatakse transplantatsioonikirurgias)
- Takroliimus ja siroliimus (kasutatakse transplantatsioonikirurgias)
- Rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ravimiseks)
- Ravimid, mida kasutatakse HIV raviks ning mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks (kaasa arvatud lopinaviir ja atatsanoviir, mis antakse koos ritonaviiriga) ja mittenukleosiidsed reverstranskriptiini inhibiitorid (NNRTI)
- Midasolaam, triasolaam, alprasolaam ning teised sarnased ravimid, mida nimetatakse bensodiasepiinideks (kasutatakse rahusti või lihaste lõõgastajana)
- Diltiaseem, verapamiil, nifedipiin, nisoldipiin ning mõned teised ravimid, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks (kasutatakse kõrge vererõhu raviks)
- Digoksiin (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks)
- Sulfonüüluuread, nagu glipisiid (kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks).

Posaconazole SP'i kasutamine koos toidu ja joogiga

Suukaudsel manustamisel tuleb imendumise parandamiseks iga Posaconazole SP'i annus võtta koos toiduga või toidulisandiga neil patsientidel, kes ei talu toitu. Vaata lõiku 3 selles infolehes, et saada rohkem informatsiooni selle kohta, kuidas võtta suspensiooni.

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile enne Posaconazole SP'i kasutamise alustamist kui te olete rase, või kui te arvate, et te olete rase. Ärge kasutage Posaconazole SP'i raseduse ajal, kui teie arst ei ole teil seda käskinud teha. Kui te olete naine, kes võib rasestuda, peate te Posaconazole SP'i võtmise ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui te rasestute Posaconazole SP-ravi ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Ärge toitke Posaconazole SP-ravi ajal rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Posaconazole SP'i toime kohta autojuhtimisele ja masinatega töötamise võimele andmed puuduvad. Kui täheldate endal toimeid, mis võivad teil põhjustada probleeme autojuhtimisel või teiste masinatega töötamisel, nagu unisus või nägemise ähmastumine, informeerige sellest palun arsti.

Oluline teave mõningate Posaconazole SP'i koostisainete suhtes

Posaconazole SP sisaldab ligikaudu 1,75 g glükoosi 5 ml suspensiooni kohta. Ärge kasutage seda ravimit, kui teil esineb seisund, mida nimetatakse glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniks ning pidage silmas glükoosi kogust selles ravimis, kui te peate jälgima oma suhkru tarbimist mistahes põhjusel.

3. KUIDAS POSACONAZOLE SP'I VÕTTA

Kasutage Posaconazole SP'i alati vastavalt arstilt saadud juhistele. Arst jälgib teie reageerimist ravile ning teie seisundit, et määrata, kui pikalt tuleks teile Posaconazole SP'i manustada ning kas on vaja teha muudatusi teie igapäevases Posaconazole SP'i annuses.

Näidustus	Annus
Ravile allumatute seeninfektsioonide ravi (sealhulgas soor ja teised rasked seeninfektsioonid)	Võtke 400 mg (kaks 5 ml lusikatäit) suspensiooni kaks korda ööpäevas manustades koos toiduga või toidulisandiga juhul kui te ei talu toitu. Kui te ei saa süüa või toidulisandit võtta, määrab arst teile 200 mg annuse (üks 5 ml lusikatäis) neli korda ööpäevas.
Soori esmane ravi	Esimesel ravipäeval võtke 200 mg (üks 5 ml lusikatäis) üks kord ööpäevas. Pärast esimest päeva võtke 100 mg (2,5 ml) üks kord ööpäevas koos toiduga või toidulisandiga juhul kui te ei talu toitu.
Raskete seeninfektsioonide ärahoidmine	Võtke 200 mg (üks 5 ml lusikatäis) kolm korda ööpäevas koos toidu või toidulisandiga juhul kui te ei talu toitu.

Kui te kasutate Posaconazole SP'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete mures, et võite olla võtnud ravimit liiga palju, võtke kohe ühendust arsti või tervishoiutöötajaga.

Kui te unustate Posaconazole SP'i kasutada

Kui te olete annuse vahele jätnud, võtke see niipea, kui teile meenub ning seejärel jätkake tavapäraselt ravimi kasutamist. Siiski, kui on juba saanud järgmise annuse võtmise aeg, manustage oma annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Posaconazole SP põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (ilmnevad vähemalt 1 patsiendil 100-st) on:

Peavalu, uimasus, tuimus või kipitus

Unisus

Haiglane enesetunne (haigena tunne või haige olema), söögiisu kaotus, kõhuvalu, kõhulahtisus, seedehäired, oksendamine, kõhupuhitus, suukuivus

Muutused maksafunktsiooni testides

Lööve

Nõrkus, väsimus

Vere valgeliblede arvu vähenemine (see võib tõsta nakkuste tekkeriski)

Palavik

Häired vere soolade sisalduses.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (ilmnevad vähemalt 1 patsiendil 1000-st) on:

Aneemia, vereliistakute e rakkude, mis võtavad osa verehüübimisest, arvu langus, mõnda tüüpi valgete vererakkude arvu langus, lümfinäärmete suurenemine

Allergiline reaktsioon

Kõrge vere glükoosi sisaldus

Liikumis- või tundlikkuse häired, värinad, krampid

Häired südame rütmis, sh väga kiire löögisagedus (südame pekslemine), kõrvalekalded südame testides (nt EKG, mis näitab südame rütmi)

Madal või kõrge vererõhk

Kõhunäärme põletik

Maksapõletik, maksakahjustus, kollatõbi (nahavõi silmade kollasus)
Neerufunktsiooni häired, neerupuudulikkus
Menstruatsioonihäired
Nägemise ähmastumine
Juuste väljalangemine, sügelemine
Suu haavandid
Külmavärinad, üldine halb enesetunne või nõrkus
Üleüldine keha valulikkus, kaasa arvatud lihastes ja luudes, valu seljas
Vedelikupeetus, muutused meditsiinilistes näitajates.

Harva esinevad kõrvaltoimed (ilmnevad vähemalt 1 patsiendil 10000-st) on:

Kopsupõletik ja muu kopsukahjustus
Liiga väike kõikide vererakkude sisaldus veres, vere hüübimishäired, verejooksud
Rasked allergilised reaktsioonid, sealhulgas villiline lööve ja naha irdumine
Neerupealise tegevuse häired
Ajutegevuse häired, minestamine
Järsud muutused käitumises, mõtlemis- või kõneprobleemid
Valu, nõrkus, tuimus või torkimistunne kätes või jalgades
Depressioon
Kahekordne nägemine, pime või tume laik nägemisväljas
Kuulmisprobleemid
Südamepuudulikkus või -seiskus, südame rütmihäired
Ajurabandus, veresoonte ummistumine ajus, jäsemetes või kopsus
Sooleverejooks
Maksapõletik või -puudulikkus, mis harva võib lõppeda surmaga
Maksa ja põrna suurenemine, maksa valulikkus
Villiline lööve, suured lillakad värvilaigud nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest
Neerude põletik
Rindade valu
Näo või keele turse.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS POSACONAZOLE SP'i SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte hoida sügavkülmas.

Ärge kasutage Posaconazole SP'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage ravimit, mis teil on pudelisse alles jäänud pärast nelja nädala möödumist selle esmakordselt avamisest. Palun tagastage pudel koos allesjäänud suspensiooniga oma apteekrile.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Posaconazole SP sisaldab

- Toimeaine Posaconazole SP suukaudses suspensioonis on posakonasool. Iga milliliiter suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg posakonasooli.
- Abiained on polüsorbaat 80, simetikoon, naatriumbensoaat (E211), naatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhappe monohüdraat, glütserool, ksantaankummi, vedel glükoos, titaandioksiid (E171), kunstlik kirsimaitseaine, mis sisaldab bensüülalkoholi ja propüleenglükooli ning puhastatud vesi.

Kuidas Posaconazole SP välja näeb ja pakendi sisu

Posaconazole SP on valge kirsimaitseeline suukaudne suspensioon (105 ml), pakendatud merevaigukollastesse klaaspudelitesse. Iga pudeliga on kaasas mõõtelusikas 2,5 ml ja 5 ml suukaudse suspensiooni annuse mõõtmiseks.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Ийст 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

Maarssenbroeksedijk 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

Eesti

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

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμιος
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,
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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.emea.europa.eu/>

Ravimil on müügiluba lõppenud