

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Posaconazole SP SP 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy ml belsőleges szuszpenzió 40 mg pozakonazol tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Fehér szuszpenzió

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Posaconazole SP SP a következő gombafertőzések kezelésére javallt felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Invazív aspergillosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re vagy itraconazolra rezisztens, illetve, akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Fusariosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re rezisztens, illetve, akik az amfotericin B-t nem tolerálják;
- Chromoblastomycosis és mycetoma, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége itraconazolra rezisztens, illetve, akik az itraconazolra nem tolerálják;
- Coccidioidomycosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re, itraconazolra vagy flukonazolra rezisztens, illetve, akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Oropharyngealis candidiasis: Elsővonalbeli kezelésként olyan betegeknek, akiknek súlyos a betegsége, vagy akiknek legyengült az immunrendszere, és akiknél a helyi kezeléstől nem várható jó eredmény.

Rezisztencia akkor állapítható meg, ha a terápiás dózisban legalább 7 napon át adott hatékony antifungális kezelés mellett a fertőzés rosszabbodik, vagy nem javul.

A Posaconazole SP SP továbbá javallt invazív gombafertőzések megelőzésére a következő betegeknek:

- Olyan betegeknek, akik akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodysplasiás szindróma (MDS) miatt remisszió-indukció kemoterápiában részesülnek, mely várhatóan elhúzódó neutropeniához vezet, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata;
- Haemopoetikus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknek, akik graft versus host reakció miatt nagy dózisu immunoszuppresszív kezelést kapnak, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a gombafertőzések kezelésében, illetve a pozakonazol profilaktikus javallatát képező nagy kockázatú betegek szupportív terápiájában jártas orvosnak kell megkezdenie.

A javasolt adagolást az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Javasolt dózis indikációk szerint

Javallat	Dózis és kezelési időtartam
Rezisztens invazív gombafertőzés (IGF)/intoleráns IGF-es betegek	400 mg (10 ml) naponta kétszer. Azoknál a betegeknél, akik nem tolerálnak semmiféle táplálékot vagy tápszert, a Posaconazole SP SPt 200 mg-os dózisban (5 ml) naponta négyszer kell adni. A kezelés időtartama az alapbetegség súlyosságától, az immunszuppresszióból való felépüléstől és a klinikai választól függ.
Oropharyngealis candidiasis	200 mg (5 ml) telítő adag egy alkalommal az első napon, majd 100 mg (2,5 ml) naponta egyszer 13 napon keresztül. A felszívódás elősegítése és a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a Posaconazole SP SP minden egyes adagját étkezés közben vagy tápszerrel kell beadni, azok esetében, akik nem tudnak ételt fogyasztani.
Invazív gombafertőzés megelőzése	200 mg (5 ml) naponta háromszor. A felszívódás elősegítése és a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a Posaconazole SP SP minden egyes adagját étkezés közben vagy tápszerrel kell beadni, azok esetében, akik nem tudnak ételt fogyasztani. A kezelés időtartama a neutropeniából, illetve az immunszuppresszióból való felépüléstől függ. Akut myeloid leukaemiás vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében a Posaconazole SP SP profilaktikus alkalmazását több nappal a neutropenia feltételezett kialakulását megelőzően meg kell kezdeni, és a neutrofilszám mm^3 -enként 500 sejt fölé való emelkedését követő további 7 napig folytatni.

Súlyos emésztőrendszeri működészavarban (mint pl. súlyos hasmenés) szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre. A súlyos hasmenéstől, illetve hányástól szenvedő betegeket áttörő gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A belsőleges szuszpenzió használat előtt alaposan felrázandó.

Alkalmazás károsodott veseműködés esetén: A károsodott veseműködés a pozakonazol farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja, a dózis módosítása nem szükséges (lásd a 5.2 pontban).

Alkalmazás károsodott májműködés esetén: Károsodott májműködésű betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, ezért az adagolás módosítására vonatkozó javaslat nem állítható fel. Beszűkült májműködésű, kis számú vizsgált betegnél nőtt az expozíció és a felezési idő, valamint csökkent a májfunkció (lásd a 4.4 és 5.2 pontban).

Alkalmazás gyermekeknél: A biztonságosságot és hatásosságot gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem igazolták. Ezért a pozakonazol alkalmazása 18 éves életkor alatt nem ajánlott (lásd 5.1 és 5.2 pontban).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadás ergotalkaloidokkal (lásd a 4.5 pontban).

Együttadás a CYP3A4 szubsztrátokhoz tartozó terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddel, pimoziddal, halofantrinnal vagy kinidinnel, mivel az együttadás ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, és QTc-megnyúláshoz, valamint ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd a 4.4 és 4.5 pontban).

Együttadás a HMG-KoA-reduktázinhibitor szimvasztatinnal, lovasztatinnal és atorvasztatinnal (lásd a 4.5 pontban).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység: A pozakonazol és az egyéb azoltípusú antifungális szerek közötti keresztérzékenységre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Elővigyázatosság szükséges, ha a Posaconazole SP SPt olyan betegeknek rendelik, akik túlérzékenyek más azolszarmazékokra.

Májtoxicitás: Májreakciókról (pl. enyhe vagy közepes fokú emelkedést az ALT, AST, alkalikus foszfatáz, összbilirubin szintjében és/vagy klinikailag megnyilvánuló hepatitis) számoltak be a pozakonazol-kezelés alatt. Az emelkedett májfunkciós értékek a kezelés leállítását követően általában normalizálódtak, és néhány esetben ez a kezelés megszakítása nélkül is bekövetkezett. Ritkán súlyosabb májreakciókat jelentettek, melyek kimenetele halálos volt. A pozakonazol csak óvatosan alkalmazható súlyosan károsodott májműködésű betegeknél. Ezeknél a betegeknél a megnyúlt eliminációs felezési idő fokozott expozíciót eredményezhet.

A májfunkció monitorozása: Azokat a betegeket, akiknél a Posaconazole SP SP-kezelés alatt kóros májfunkciós eredmények jelentkeznek, rutinszerűen monitorozni kell a súlyosabb májkárosodás kialakulásának észlelése érdekében. A betegek kezelésének magában kell foglalnia a májfunkció laboratóriumi értékelését (különösen a májfunkciós értékeket és a bilirubinét). Meg kell fontolni a Posaconazole SP SP leállítását, ha a klinikai jelek és tünetek májbetegség kialakulására utalnak.

QTc-megnyúlás: Néhány azolszarmazékkal kapcsolatban a QTc-intervallum megnyúlását észlelték. A Posaconazole SP SP nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és tudott, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot (lásd a 4.3 és 4.5 pontban). A Posaconazole SP SP csak óvatosan adható a következő proaritmias állapotok esetén:

- Veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- Cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség fennállása esetén
- Sinus bradycardia
- Fennálló szimptomás ritmuszavarok
- Egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (a 4.3 pontban említettekén túl)

Az elektrolitzavarokat, különösen a kálium-, magnézium- vagy kalciumszintet érintő eltéréseket, a pozakonazol-kezelés előtt és annak idején monitorozni, és szükség szerint korrigálni kell.

A pozakonazol a CYP3A4 inhibitora, és kizárólag bizonyos körülmények fennállása esetén alkalmazható a CYP3A4 által metabolizált más gyógyszerekkel folytatott kezelés idején (lásd a 4.5 pontban).

Rifabutin: Egyidejű alkalmazását a pozakonazollal kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (lásd a 4.5 pontban).

Rifamicin antibakteriális szerek (rifampicin, rifabutin), bizonyos antikonvulzánsok (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, primidon), efavirenz és cimetidin: Kombinációban a pozakonazol koncentrációja jelentősen csökkenhet; ezért a pozakonazollal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (lásd a 4.5 pontban).

A gyógyszer hozzávetőlegesen 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban. Glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a pozakonazolra:

A pozakonazol UDP glükuronidáción keresztül metabolizálódik (2. fázisú enzimek), és szubsztrátja a P-glikoproteinen (P-gp) keresztül történő kiáramlásnak *in vitro*. Ezért ezen eliminációs utakat gátló (pl. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin stb.) vagy indukáló szerek (pl. rifampicin, rifabutin, bizonyos antikonvulzánsok stb.) növelhetik, illetve csökkenthetik a pozakonazol plazmakoncentrációit.

A *rifabutin* (300 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} (maximális plazmakoncentráció) és AUC (a plazmakoncentráció – idő görbe alatti terület) értékét 57%-ra, illetve 51%-ra csökkentette. A pozakonazol és a rifabutin, valamint hasonló induktorok (pl. rifampicin) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. A pozakonazol hatását a rifabutin plazmaszintjeire lásd alább.

Efavirenz (400 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} - és AUC-értékét 45%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és az efavirenz együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

Fenitoin (200 mg naponta egyszer) a pozakonazol C_{max} és AUC értékét 41%-kal, illetve 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és a fenitoin vagy hasonló induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, primidon) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

H₂-receptorantagonisták és protonpumpa-inhibitorok: A pozakonazol plazmakoncentrációi (C_{max} és AUC) 39%-kal csökkentek, ha a pozakonazol cimetidinnel adták együtt (400 mg naponta kétszer), feltehetően a gyomorsavtermelés csökkenése következtében kialakuló csökkent felszívódás miatt. A pozakonazol és a cimetidin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. Az egyéb H₂-receptorantagonistáknak (pl. famotidin, ranitidin) és protonpumpa-inhibitoroknak (pl. omeprazol), melyek a gyomor savasságát órákra csökkenthetik, a pozakonazol-szintekre kifejtett hatását nem tanulmányozták, de a csökkent biohasznosulás lehetősége miatt az együttadást, hacsak lehet, kerülni kell.

A pozakonazol hatásai más gyógyszerekre:

A pozakonazol a CYP3A4 hatékony inhibitora. A pozakonazolnak CYP3A4-szubsztráttal való együttadása a CYP3A4-szubsztrát expozíció nagyfokú növekedését eredményezheti, amit a takrolimuszra, sziirolimuszra, atazanavirra és midazolámra kifejtett hatása szemléltet az alábbiakban. Elővigyázatossággal ajánlott a pozakonazolnak az intravénásan adagolt CYP3A4-szubsztráttal való együttadásakor, továbbá a CYP3A4-szubsztrát adagjának csökkentésére is szükség lehet. Amennyiben a pozakonazol olyan CYP3A4-szubsztráttal adják együtt, amelyet szájon át adagolnak, és amely esetében a plazmakoncentráció megemelkedése elfogadhatatlan nemkívánatos eseményekkel járhat, a CYP3A4-szubsztrát plazmakoncentrációját és/vagy a nemkívánatos eseményt szorosan monitorozni, és az adagot szükség szerint módosítani kell. Számos interakciós vizsgálatot végeztek egészséges önkénteseken, akikben magasabb a pozakonazol expozíciója, szemben a hasonló adaggal kezelt betegekénél. A pozakonazolnak a CYP3A4-szubsztrátra kifejtett hatása betegek esetében valamivel alacsonyabb lehet annál, mint amit egészséges önkénteseken figyeltek meg, és a betegek közötti eltérő pozakonazol-expozíciónak köszönhetően várhatóan eltérő lesz a betegek között. Egy betegen belül is eltérő lehet a pozakonazzal való együttes alkalmazásnak a CYP3A4-szubsztrát plazmaszintjére gyakorolt hatása, kivéve, ha a pozakonazol szigorúan standardizált módon adják az étkezéshez képest, mivel az étkezésnek nagy hatása van a pozakonazol-expozícióra (lásd az 5.2 pontban).

Terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin és kinidin (CYP3A4 szubsztrátok):

A pozakonazol és a terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimozid, halofantrin vagy kinidin együttadása ellenjavallt. Az együttadás fokozhatja ezen gyógyszerek plazmaszintjeit, ami QTc-megnyúláshoz és ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd a 4.3 pontban).

Ergotalkaloidok: A pozakonazol emelheti az ergotalkaloidok (ergotamin és dihidroergotamin) plazmaszintjeit, ami ergotizmushoz vezethet. A pozakonazol és az ergotalkaloidák együttadása ellenjavallt (lásd a 4.3 pontban).

CYP3A4 által metabolizált HMG-KoA-reduktázinhibitorok (pl. szimvasztatin, lovasztatin és atorvasztatin): A pozakonazol jelentősen növelheti azoknak a HMG-KoA-reduktázinhibitoroknak a plazmaszintjét, amelyeket a CYP3A4 metabolizál. Ezen HMG-KoA-reduktázinhibitorokkal történő kezelést abba kell hagyni a pozakonazol-kezelés idején, mivel az emelkedett plazmaszinteket rhabdomyolysis-sel hozták összefüggésbe (lásd a 4.3 pontban).

Vinkaalkaloidok: A pozakonazol emelheti a vinkaalkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) plazmaszintjét, ami neurotoxicitást okozhat. Ezért a pozakonazol és a vinkaalkaloidok együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. Együttadás esetén a vinkaalkaloidok dózisének módosítását javasolt megfontolni.

Rifabutin: A pozakonazol a rifabutin C_{max} és AUC értékét 31%-kal, illetve 72%-kal emelte. A pozakonazol és rifabutin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (a rifabutin hatását a pozakonazol plazmaszintjeire lásd előbb). Ezen gyógyszerek együttadása esetén a teljes vérkép és az emelkedett rifabutin-szintekkel összefüggő mellékhatások (pl. uveitis) gondos monitorozása javasolt.

Ciklosporin: Stabil ciklosporin-dózist kapó szívtranszplantált betegeknek a naponta egyszer 200 mg-os dózisban adagolt pozakonazol olyan mértékben emelte a ciklosporin-koncentrációkat, ami dóziscsökkentést tett szükségessé. Klinikai hatásossági vizsgálatok során emelkedett ciklosporin-szintek következtében kialakult súlyos mellékhatásokkal járó eseteket, köztük nephrotoxicitást és egy esetben halálos kimenetelű leukoencephalopathiát jelentettek. A ciklosporin-kezelésben részesülő betegek esetében a pozakonazol-kezelés megkezdésekor a ciklosporin adagját csökkenteni kell (pl. az aktuális adag háromnegyedére). Ezt követően a ciklosporin vérszintjét gondosan monitorozni kell a pozakonazollal történő együttes alkalmazás idején, valamint a pozakonazol-kezelés leállításakor, és a ciklosporin dózisének szükség szerint kell változtatni.

Takrolimusz: A pozakonazol a takrolimusz (0,05 mg/ttkg egy dózisban) C_{max} és AUC értékét 121%-kal, illetve 358%-kal emelte. A klinikai hatásossági vizsgálatok során kórházi felvételt és/vagy a pozakonazol leállítását szükségessé tevő, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat észleltek. A pozakonazol-kezelés elkezdésekor már takrolimuszt kapó betegeknek a takrolimusz dózisének csökkentése javasolt (pl. az aktuális dózis kb. egyharmadára). A takrolimusz vérszintjét ezután gondosan monitorozni kell a pozakonazollal történő együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a takrolimusz dózisének szükség szerint kell változtatni.

Szirolimusz: A szájon át adott ismételt dózisú pozakonazol (400 mg naponta kétszer, 16 napon át) a szirolimusz (2 mg egy dózisban) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 6,7, illetve 8,9-szeresére (3,1-szeres és 17,5-szeres tartományban) emelte egészséges egyéneknél. Betegekben a pozakonazol szirolimuszra kifejtett hatása nem ismert, de a betegekben a pozakonazol expozíciójának variabilitása miatt változékonyság várható. Nem ajánlott a pozakonazol szirolimusszal való együttes alkalmazása, és ezt, amikor csak lehetséges, el kell kerülni. Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a pozakonazol-kezelés elkezdésekor a szirolimusz adagjának nagymértékű csökkentése javasolt, és nagyon gyakran ellenőrizni kell a szirolimusz minimális koncentrációját a teljesvérben. Meg kell határozni a szirolimusz koncentrációját a pozakonazollal történő kezelés elkezdésekor, az együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a szirolimusz adagját ennek megfelelően módosítani kell. Megjegyzendő, hogy pozakonazollal történő együttes alkalmazáskor a szirolimusz minimális koncentrációja és AUC-je közötti kapcsolat megváltozik. Ennek eredményeképp a terápiás értékhatárok közé eső minimális szirolimusz-koncentrációk szubterápiás szinteket eredményezhetnek. Ezért a szokásos terápiás tartomány felső felébe eső minimális koncentrációkat kell megcélozni, és gondosan figyelni kell a klinikai jeleket és tüneteket, laboratóriumi paramétereiket és szövetbiopsziákat.

HIV-proteázinhibitorok : Mivel a HIV-proteázinhibitorok a CYP3A4 szubsztrátjai, a pozakonazol várhatóan emeli ezen retrovírus ellenes készítmények plazmaszintjét. Szájon át adagolt pozakonazol (400 mg naponta kétszer) és atazanavir (300 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű alkalmazását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke sorrendben átlagosan 2,6-szeresével, illetve 3,7-szeresével (1,2-szeres és 26-szoros tartományban) emelkedett. Szájon át adagolt pozakonazol (400 mg naponta kétszer) és atazanavir, valamint ritonavir (300 mg és 100 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű adását követően az atazanavir C_{max} - és AUC-értéke sorrendben átlagosan 1,5-szeresével, illetve 2,5-szeresével (0,9-szeres és 4,1-szeres tartományban) emelkedett. A pozakonazolnak az atazanavirral vagy atazanavirral és ritonavirral történő kezeléshez való hozzáadása a plazma bilirubinszintjének emelkedésével járt együtt. Pozakonazollal történő egyidejű alkalmazáskor javasolt a retrovírus ellenes, CYP3A4-szubsztrát készítmények nemkívánatos eseményeinek és toxicitásának gyakori monitorozása.

Midazolám és egyéb CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek: A pozakonazol (200 mg naponta egyszer 10 napon át) 83%-kal emelte az iv. adott midazolám (0,05 mg/kg) expozícióját (AUC) egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban. Egy másik, egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az ismételt dózisu, szájon át adott pozakonazol (200 mg naponta kétszer 7 napon át) az iv. adott midazolám (0,4 mg egy dózisban) C_{max} - és AUC-értékét átlagosan 1,3-szeresével, illetve 4,6-szeresével (1,7-szeres és 6,4-szeres tartományban) emelte. A 7 napon át napi kétszer 400 mg dózisban adagolt pozakonazol az iv. adott midazolám C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 1,6-szeresével, illetve 6,2-szeresével (1,6-szeres és 7,6-szeres tartományban) emelte. A pozakonazol mindkét dózisa a szájon át adott midazolám (2 mg egyszeri per os dózis) C_{max} - és AUC-értékét sorrendben 2,2-szeresével, illetve 4,5-szeresével emelte. Ezenkívül egyidejű adagolás idején a szájon át adott pozakonazol (200 mg vagy 400 mg) 3-4 órától mintegy 8-10 órára nyújtotta meg a midazolám átlagos terminális felezési idejét.

Amikor pozakonazolt valamilyen, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám) adják együtt, a szedáció megnyúlásának veszélye miatt javasolt a dózis módosításának a mérlegelése.

CYP3A4-en keresztül metabolizálódó kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin): A kalciumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás gyakori monitorozása javasolt pozakonazol egyidejű alkalmazása során. Szükség lehet a kalciumcsatorna-blokkoló dózisának módosítására.

Digoxin: Más azolszármazékok alkalmazását összefüggésbe hozták a digoxin-szintek emelkedésével. Tehát a pozakonazol emelheti a digoxin plazmakoncentrációját, ezért a digoxin-szinteket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és leállításakor monitorozni kell.

Szulfonilureák: A glükózkoncentráció csökkent néhány egészséges önkéntesnél, ha a glipizidet együtt adták pozakonazollal. Diabetéses betegeknél glükózkoncentráció monitorozása javasolt.

4.6 Terhesség és szoptatás

A pozakonazol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd az 5.3 pontban). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A pozakonazol nem alkalmazható a terhesség alatt, hacsak az anyai előny nem múlja felül egyértelműen a lehetséges magzati kockázatot.

A pozakonazol kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe (lásd az 5.3 pontban). A pozakonazol emberi anyatejbe való kiválasztódását nem vizsgálták. A szoptatást a pozakonazol-kezelés kezdetekor abba kell hagyni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pozakonazolnak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A pozakonazol biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont több mint 2400 betegen és egészséges önkéntesen, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján értékelték. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események közé tartozik a hányinger, a hányás, a hasmenés, a láz és az emelkedett bilirubinszint.

2. táblázat: Kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatások szervrendszer és gyakoriság szerint <i>Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10000 - < 1/1000$)</i>	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	neutropenia thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, eosinophilia, lymphadenopathia haemolyticus uraemiás szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, véralvadási zavar, vérzés
Immunrendszeri betegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	allergiás reakció túlérzékenységi reakció
Endokrin betegségek és tünetek Ritka:	mellékvese-elégtelenség, csökkent szérumgonadotropin
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori:	elketrolitegyensúly-zavar, étvágytalanság hyperglykaemia

Pszichiátriai kórképek Ritka:	pszichés zavarok, depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	paraesthesia, szédülés, aluszékonyság, fejfájás konvulziók, neuropathia, hypaesthesia, tremor cerebrovascularis történes, encephalopathia, perifériás neuropathia, ájulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek Nem gyakori: Ritka:	homályos látás diplopia, scotoma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei Ritka:	halláskárosodás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek Nem gyakori: Ritka:	hosszú QT szindróma [§] , kóros elektrokardiogram [§] , palpitatio torsade de pointes, hirtelen halál, kamrai tachycardia, keringés-légzésleállás, szívelégtelenség, myocardialis infarktus
Érbetegségek és tünetek Nem gyakori: Ritka:	hypertonia, hypotonia tüdőembólia, mélyvénás trombózis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek Ritka:	pulmonalis hypertonia, interstitialis pneumonia, pneumonitis

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek Gyakori:	hányás, hányinger, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, szájszárazság, flatulencia
Nem gyakori:	pancreatitis
Ritka:	gastrointestinalis vérzés, ileus
Máj- és epebetegségek illetve tünetek Gyakori:	emelkedett májfunkciós értékek (emelkedett ALT, emelkedett AST, emelkedett bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett GGT)
Nem gyakori:	hepatocellularis károsodás*, hepatitis, icterus, hepatomegalia
Ritka :	májelégtelenség, cholestaticus hepatitis, cholestasis, hepatosplenomegalia, májérzékenység, csillagaevusok
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei Gyakori:	bőrkiütés
Nem gyakori:	szájfekély, alopecia
Ritka:	Stevens-Johnson-szindróma, vesicularis bőrkiütés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei Nem gyakori:	hátfájás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek Nem gyakori:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint
Ritka:	renalis tubularis acidosis, interstitialis nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek Nem gyakori:	menstruációs zavar
Ritka:	emlőfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók Gyakori:	láz, asthenia, fáradtság
Nem gyakori:	ödéma, fájdalom, hidegrázás, rossz közérzet
Ritka:	nyelvödéma, arcödéma
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei Nem gyakori:	megváltozott gyógyszer szintek

[§] Lásd a 4.4 pontban.

* A forgalomba hozatalt követő felügyelet kapcsán halálos kimenetelű májkárosodást jelentettek (lásd 4.4 pont).

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akik a pozakonazolt legfeljebb 1600 mg/nap dózisban kapták, nem tapasztaltak olyan mellékhatásokat, melyek különböztek volna az alacsonyabb dózisok esetén jelentett mellékhatásoktól. Véletlen túladagolást egy betegnél jeleztek, aki 1200 mg-ot vett be naponta kétszer három napon át. A vizsgáló nem észlelt mellékhatást.

A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes szerek - triazol-származékok, ATC kód: J02A C04.

Hatásmechanizmus

A pozakonazol gátolja a lanoszterol-14 α -demetiláz enzimet (CYP51), amely az ergoszterol-bioszintézis egyik alapvető lépését katalizálja.

Mikrobiológia

A pozakonazol *in vitro* a következő mikroorganizmusokkal szemben hatékony: *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* fajok (*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* és *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajok. A mikrobiológiai adatok arra utalnak, hogy a pozakonazol hatékony a *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajokkal szemben, a klinikai adatok azonban túlságosan korlátozottak jelenleg, hogy a pozakonazol hatásosságát meg lehessen ítélni ezekkel a kórokozókkal szemben.

Rezisztencia

Azonosítottak olyan klinikai izolátumokat, amelyek pozakonazzal szemben csökkent érzékenységet mutattak. A rezisztencia fő mechanizmusa a szubsztitúció a célfehérjén, a CYP51-en.

Kombináció más antifungális szerekkel

A kombinált antifungális kezelések alkalmazása várhatóan nem csökkenti sem a pozakonazol, sem az egyéb kezelések hatásosságát; jelenleg azonban nem áll rendelkezésre arra vonatkozó klinikai bizonyíték, hogy a kombinációs kezelés további előnyt jelentene.

Farmakokinetikai / farmakodinámiás összefüggések:

A MIC-val osztott teljes gyógyszer-expozíció (AUC/MIC) és a klinikai kimenetel között összefüggést találtak. *Aspergillus*szal fertőzött betegek esetében a kritikus arány ~200 volt. Az *Aspergillus*szal fertőzött betegeknél különösen fontos a maximális plazmaszintek elérésének biztosítása (lásd a 4.2 és 5.2 pontban a javasolt adagolási rendet és a tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatását).

Klinikai tapasztalat

Invazív aspergillosis

A szájon át adott, napi 800 mg, több részletre elosztott pozakonazzal az invazív aspergillosis kezelésére olyan betegeknél vizsgálták, akik amfotericin B-re (a liposzómás gyógyszerformákat is beleértve) vagy itrakonazolra rezisztens betegségben szenvedtek, illetve akik intoleránsak voltak ezen gyógyszerekkel szemben, egy nem összehasonlító, mentő („salvage”) kezelési vizsgálatban. A klinikai kimenetelt egy egészségügyi adatok retrospektív áttekintéséből származó külső kontrollcsoport eredményeivel hasonlították össze. A külső kontrollcsoport 86, a rendelkezésre álló terápiával (lásd az előbbiekből) nagyjából ugyanabban az időben és ugyanazonokon a helyszíneken kezelt betegből állt, mint a pozakonazzal kezelt betegek. Az aspergillosisos esetek nagy részét mind a pozakonazol-csoportban (88%), mind a külső kontrollcsoportban (79%) a megelőző kezelésre refrakternek tartották.

Amint a 3. táblázat mutatja, sikeres választ (teljes vagy részleges gyógyulás) a kezelés végén a pozakonazzal kezelt betegek 42%-nál észleltek, szemben a külső csoport 26%-ával. Ez azonban nem egy prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat volt, ezért a külső kontrollcsoporttal történő minden összehasonlítást körültekintően kell értékelni.

3. táblázat. A pozakonazol összesített hatásossága invazív aspergillosisban a kezelés végén, külső kontrollesoporttal összehasonlítva

	Pozakonazol	Külső kontrollesoport
Összesített válasz	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Sikeresség fajonként		
Minden eset mikológiailag megerősítve		
<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.: 24, igazoltan vagy feltételezhetően fusariosisban szenvedő betegtől 11-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazzal, középértéken 124 napig, legfeljebb 212 napig. Az amfotericin B-t vagy itrakonazol nem toleráló vagy ezekre refraktér fertőzésben szenvedő tizennyolc betegtől hetet a reagálók közé soroltak.

Chromoblastomycosis/Mycetoma: 11 betegtől 9-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazzal, középértéken 268 napig, legfeljebb 377 napig. Ezek közül a betegek közül ötnnek volt chromoblastomycosisa, amit *Fonsecaea pedrosoi* okozott, és négynek mycetomája, amit főleg *Madurella* fajok okoztak.

Coccidioidomycosis: 16 betegtől 11-et kezeltek sikeresen (a kiinduláskor észlelt tünetek és jelek teljes vagy részleges megszűnése a kezelés végén) napi 800 mg pozakonazzal több részre osztva középértéken 296 napig, legfeljebb 460 napig.

Azolérzékeny oropharyngealis candidiasis (OPC) kezelése

Egy randomizált, az értékelő szempontjából vak, kontrollált vizsgálatot végeztek HIV-vel fertőzött betegekben, akiknek azolérzékeny oropharyngealis candidiasisa volt (a legtöbb vizsgált betegtől a kiinduláskor *C. albicans*-t izoláltak). Az elsődleges hatékonysági változó a klinikai siker aránya volt (definíció szerint gyógyulás vagy javulás) 14 napos kezelés után. A betegeket pozakonazol vagy flukonazol belsőleges szuszpenzióval kezelték (mind a pozakonazol, mind a flukonazol a következőképpen adagolták: 100 mg kétszer az első nap, majd 100 mg naponta egyszer 13 napon keresztül).

A fenti vizsgálatból származó klinikai az alábbi 4. táblázat mutatja.

A pozakonazol nem bizonyult kevésbé hatásosnak, mint a flukonazol a klinikai siker arányt tekintve a 14. napon, valamint 4 héttel a kezelés befejezését követően.

4. táblázat Klinikai siker oropharyngealis candidiasis esetén

Végpont	Pozakonazol	Flukonazol
Klinikai siker arány a 14. napon	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Klinikai siker arány 4 héttel a kezelés befejezése után	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

A klinikai siker arány meghatározás szerint az értékelés szerint klinikai választ (gyógyulás vagy javulás) mutató esetek és az értékelésre alkalmas összes eset számának hányadosa adta.

Az invazív gombafertőzések (IGF) profilaxisa (316-os és 1899-es vizsgálat)

Két randomizált, kontrollált, profilaxis-vizsgálatot végeztek invazív gombafertőzések kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek körében.

A 316-os egy randomizált, kettős-vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol kapszulával (400 mg naponta egyszer) graft versus host (GVH) reakcióban szenvedő, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációban

¹ Tartalmazza az egyéb, kevésbé gyakori vagy ismeretlen fajokat is

részesült betegek körében. Az elsődleges hatékonysági végpont az igazolt/valószínű IGF incidenciája volt a randomizációt követő 16. héten, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelés időtartama alatt (a vizsgálati készítmény első adagolásától az utolsó adagolásig + 7 nap). A bevont betegek többségénél (377/600, [63%]) akut 2-es vagy 3-as fokú vagy krónikus extenzív (195/600, [32,5%]) GVH reakció volt a vizsgálat kezdetén. A kezelés átlagos időtartama 80 nap volt a pozakonazol és 77 nap a flukonazol esetében.

Az 1899-es egy randomizált, az értékelő szempontjából vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol belsőleges szuszpenzióval (400 mg naponta egyszer) vagy itrakonazol belsőleges szuszpenzióval (200 mg naponta kétszer) neutropeniás betegek körében, akik akut myeloid leukaemia vagy myelodysplasiás szindróma miatt citotoxikus kemoterápiában részesültek. Az elsődleges hatékonysági végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelési időtartam alatt, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a randomizációt követő 100 nap múlva. A leggyakoribb alapbetegség az újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemia volt (435/602, [72%]). A kezelés átlagos időtartama 29 nap volt a pozakonazol és 25 nap a flukonazol/itrakonazol esetében.

Mindkét profilaxis-vizsgálatban az aspergillosis volt a leggyakoribb, áttörő fertőzés. A két vizsgálat eredményeit lásd az 5. és 6. táblázatban. A pozakonazol-profilaxisban részesült betegeknél a kontrollcsoporthoz viszonyítva ritkábban fordult elő áttörő *Aspergillus* fertőzés.

5. táblázat Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei.

Vizsgálat	Pozakonazol	Kontroll ^a	P-érték
Az igazolt/valószínű IGF-es betegek százaléka (%)			
Kezelési időtartam^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Rögzített időtartam^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Az 1899-es esetben ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetben ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetben ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetben ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

6. táblázat Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei.

Vizsgálat	Pozakonazol	Kontroll ^a	
Az igazolt/valószínű Aspergillosisos betegek százaléka (%)			
Kezelési időtartam^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Fix időtartamú^c			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

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

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

b: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

Az 1899-es vizsgálatban szignifikáns csökkenés mutatkozott bármely okból bekövetkező halálozásban a pozakonazol javára [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. A Kaplan-Meier-féle becslés alapján a randomizációt követő legfeljebb 100 napig a túlélés valószínűsége a pozakonazol kapók körében szignifikánsan nagyobb volt. Ez a túlélési előny megmutatkozott, ha az értékelés a bármely okból bekövetkezett halálozást vette figyelembe ($P=0,0354$), illetve akkor is, ha az IGF-hez kapcsolódó halálozást ($P=0,0209$).

A 316-os vizsgálatban az összhálozás hasonló volt (POS, 25%; FLU, 28%); azonban az IGF-hez kapcsolódó halálozás szignifikánsan alacsonyabb volt a POS-csoportban (4/301) a FLU-csoporttal összehasonlítva (12/299; $P=0,0413$).

Alkalmazás gyermekgyógyászati betegeknél

Tizenhat, 8-17 éves beteget kezeltek 800 mg/nap dózissal egy invazív gombafertőzéses vizsgálatban. A 16, gyermekgyógyászati betegből származó adat alapján a biztonságossági jellemzők hasonlóak, mint a ≥ 18 éves betegeknél.

Ezenfelül, tizenkét, 13-17 éves beteget kezeltek 600 mg/nap dózissal invazív gombafertőzés megelőzésére (316-os és 1899-es vizsgálat). A biztonságossági jellemzők ezekben a < 18 éves betegeknél hasonlóan mutatkoznak a felnőttekben megfigyelt biztonságossági jellemzőkhöz. A gyermekgyógyászati betegek körébe tartozó 10 beteg farmakokinetikai adatai alapján a farmakokinetikai jellemzők hasonlóak, mint a ≥ 18 éves betegeknél.

A biztonságosságot és hatékonyságot 18 éves életkor alatt nem igazolták.

Elektrokardiogram-értékelés

Egy 12 órás időszak alatt többször készítettek időzített EKG-t a pozakonazol adagolása előtt és annak idején (400 mg naponta kétszer, magas zsírtartalmú táplálékkal) 173 egészséges, 18 és 85 év közötti önkéntes férfinnál és nőnél. Nem figyeltek meg klinikailag releváns változást az átlagos QTc- (Fridericia) intervallumban a kiinduláshoz képest.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A pozakonazol ~ 3 órás t_{max} középtérrel szívódik fel (táplált betegeknél). A pozakonazol farmakokinetikája lineáris egy vagy több dózis adását követően 800 mg-ig, ha magas zsírtartalmú étellel veszik be. Az expozíció további növekedését nem figyelték meg, ha 800 mg feletti napi dózist adtak betegeknek és egészséges önkénteseknek. Éhgyomri állapotban a 200 mg feletti dózisoknál az AUC növekedése arányában kisebb volt. Kimutatták egészséges önkénteseken éhgyomri körülmények között, hogy a napi dózis (800 mg) négy 200 mg-os dózissal történő elosztása a napi kétszer 400 mg-mal összehasonlítva a pozakonazol-expozíciót 58%-kal növelte 48 óra alatt.

Az étkezés hatása az orális adást követő felszívódásra egészséges önkénteseken

A pozakonazol AUC-je körülbelül 2,6-szor nagyobb, ha zsírtartalmú táplálékkal vagy tápszerrel (14 g zsír), és 4-szer nagyobb, ha magas zsírtartalmú (~ 50 g zsír) étellel adják, az éhgyomri állapothoz képest. A pozakonazol étkezés közben vagy tápszerrel kell bevenni (lásd a 4.2 pontban).

Megoszlás

A pozakonazol lassan szívódik fel és lassan eliminálódik, nagy látszólagos megoszlási térfogata van (1774 liter), és nagymértékben kötődik (> 98%) fehérjékhez, elsősorban szérumbalbuminhoz.

Metabolizmus

A pozakonazolnak nincs jelentős keringő metabolitja, és a koncentrációit valószínűleg nem változtatják meg a CYP450 enzim inhibitorai. A keringő metabolitok nagy része a pozakonazol glükuronid-konjugátuma, és csak kis mennyiségben figyeltek meg oxidatív (CYP450 által mediált) metabolitokat. A vizelettel és széklettel ürülő metabolitok a radioizotóppal jelölt dózis mintegy 17%-át teszik ki.

Kiválasztás

A pozakonazol lassan eliminálódik, az átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 35 óra (20 és 66 óra között). ^{14}C -gyel jelölt pozakonazol adását követően a radioaktivitás elsősorban a székletből volt kimutatható (az izotóppal jelölt dózis 77%-a), aminek a fő összetevője az anyavegyület volt (az izotóppal jelölt dózis 66%-a). A vesén keresztül történő kiválasztás alárendelt jelentőségű, az izotóppal jelölt dózis 14%-a ürül ki a vizelettel (az izotóppal jelölt dózis ~ 0,2%-a az anyavegyület). Az egyensúlyi állapot többszörös dózisú alkalmazás esetén 7-10 nap alatt alakul ki.

Farmakokinetika speciális populációkban

Gyermekek (< 18 év)

Napi 800 mg pozakonazol több részletben történő, invazív gombafertőzés kezelésére történő adását követően az átlagos maradék-plazmakoncentráció 12, 8 és 17 év közötti betegnél (776 ng/ml) hasonló volt a 19, 18 és 64 év közötti betegnél észlelthez (817 ng/ml). Nem állnak rendelkezésre 8 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok. Úgyisntén, a profilaktikus vizsgálatokban a pozakonazol egyensúlyi, átlagos koncentrációja (C_{av}) hasonló volt a tíz serdülőnél (13-17 éves) a felnőttekben (≥ 18 éves) tapasztaltakéhoz.

Nem

A pozakonazol farmakokinetikája hasonló férfiakban és nőkben.

Idősek (≥ 65 év)

Idős vizsgálati alanyoknál (≥ 65 éves 24 alany) a C_{max} (26%) és az AUC (29%) emelkedését figyelték meg a fiatalabb alanyokhoz viszonyítva (18 és 45 év közötti 24 alany). Azonban a klinikai hatékonysági vizsgálatokban a pozakonazol biztonsági profilja a fiatal és idős betegeknél hasonló volt.

Faj

A pozakonazol AUC és C_{max} értéke mérsékelten csökkent (16%) fekete bőrű vizsgálati alanyoknál a kaukázusiakhoz viszonyítva. Azonban a pozakonazol biztonsági profilja a fekete bőrű és kaukázusi alanyok között hasonló volt.

Károsodott veseműködés

Egyetlen dózis adását követően az enyhe és mérsékelt mértékben károsodott veseműködés ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/perc/1,73 m²) nem befolyásolta a pozakonazol farmakokinetikáját; így dózismódosítás nem szükséges. Súlyos mértékben károsodott veseműködésű alanyoknál ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/perc/1,73 m²) a pozakonazol AUC-je nagymértékben variábilis volt [$> 96\%$ CV (variancia-koefficiens)] az egyéb vesecsoportokkal összehasonlítva [$< 40\%$ CV]. Mivel azonban a pozakonazol nem választódik ki a vesén keresztül jelentős mértékben, a súlyosan károsodott veseműködés várhatóan nem hat a pozakonazol farmakokinetikájára, így a dózis módosítása nem javasolt. A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel.

Károsodott májműködés

Károsodott májműködésű, kis számú ($n=12$) alanyon végzett vizsgálatban nőtt az expozíció a felezési idő megnyúlása miatt a májkárosodott betegeknél (26,6, 35,3, illetve 46,1 óra az enyhe, mérsékelt és a súlyos csoportban, szemben a normális májműködésű alanyoknál mért 22,1 órával). Súlyos mértékben károsodott májműködésű betegeknél az AUC körülbelül kétszeres növekedése várható egyensúlyi állapotban. A károsodott májműködésű betegekhez vonatkozó farmakokinetikai adatok korlátozottak voltak a pozakonazol csak óvatosan alkalmazható súlyos májkárosodás esetén, mivel a felezési idő esetleges megnyúlása fokozhatja az expozíciót.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A többi azoltípusú gombaellenes szerhez hasonlóan, a szteroidhormonok szintézisének gátlásával összefüggő hatásokat észleltek a pozakonazollal végzett ismételt dózisos toxicitási vizsgálatokban. Mellékvese-szuppressziós hatásokat figyeltek meg a patkányokon és kutyákon végzett toxicitási vizsgálatokban az emberi terápiás dózisok esetén létrejövő vagy annál nagyobb expozíció esetén.

Neuronalis phospholipidosis jelentkezett kutyáknál ≥ 3 hónapos kezelés esetén, melynek során a szisztémás expozíció a humán terápiás dózisok esetén kialakuló szintnél alacsonyabb volt. Ezt az eltérést egy éven át kezelt majmoknál nem észlelték. Tizenkét hónapos, kutyákon és majmokon végzett neurotoxicitási vizsgálatban nem figyeltek meg a központi vagy a perifériás idegrendszerre kifejtett funkcionális hatásokat a terápiás értéknél nagyobb szisztémás expozíció esetén.

Az alveolusok dilatációját és obstrukcióját eredményező pulmonalis phospholipidosiszt figyeltek meg egy kétéves, patkányokon végzett vizsgálatban. Az eltérések alapján nem lehet feltétlenül következtetni az emberben kialakuló funkcionális változások lehetőségére.

Nem észleltek az elektrokardiogramra kifejtett hatásokat, a QT- és QTc-intervallumot is beleértve, egy majmokon végzett, ismételt dózisos biztonsági farmakológiai vizsgálatban az emberi terápiás dózisok esetén kialakuló expozíciónál 4,6-szor nagyobb szisztémás expozíció esetén. Az echocardiographia nem igazolt kardialis dekompenzációt egy patkányokon végzett, ismételt dózisos biztonsági farmakológiai vizsgálatban a terápiásan kialakulóknál 1,4-szer nagyobb szisztémás expozíció esetén. Patkányoknál és majmoknál emelkedett szisztolés és artériás vérnyomást észleltek (legfeljebb 29 Hgmm) a terápiás dózisok esetén kialakulóknál 1,4-szer, illetve 4,6-szor nagyobb szisztémás expozíciók esetén.

Reprodukciós, peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat patkányokon végeztek. Az emberi terápiás dózisok esetén kialakulóknál alacsonyabb expozíció esetén a pozakonazol csontvázeltéréseket és malformációt, dystokiát, megnyúlt vemhességet, csökkent átlagos alomméretet és postnatalis életképességet okozott. Nyulaknál a pozakonazol embriotoxikusnak bizonyult a terápiás dózisok esetén kialakulóknál nagyobb expozíció mellett. A többi azoltípusú gombaellenes szerhez hasonlóan

ezeket a reprodukcióra kifejtett hatásokat a kezeléssel összefüggő, a szteroid-bioszintézisre kifejtett hatásokra vezetik vissza.

A pozakonazol nem volt genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. A karcinogenitási vizsgálatok az emberre kifejtett különös veszélyt nem igazoltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Poliszorbát 80

Szimetikon

Nátrium-benzoát (E211)

Nátrium-citrát-dihidrát

Citromsav-monohidrát

Glicerin

Xantán gumi

Folyékony glükóz

Titán-dioxid (E171)

Mesterséges cseresznyeízesítés, ami benzil-alkoholt és propilén-glikolt tartalmaz

Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felnyitás nélkül: 2 év

Az első felnyitást követően: 4 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

105 ml belsőleges szuszpenzió 123 ml-es palackban (IV-es típusú borostyán üveg) gyermekbiztos műanyag (polipropilén) kupakkal lezárva és adagolókanál (polisztirén) két beosztással: 2,5 ml és 5 ml.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

SP Europe

Rue de Stalle, 73

B-1180 Bruxelles

Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/321/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2005. október 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FLAKON (*Külső karton*)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Posaconazole SP SP 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió
pozakonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml belsőleges szuszpenzió 40 mg pozakonazol tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Folyékony glükózt is tartalmaz.
Lásd a mellékelt betegájékoztatót is!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

105 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó palack
Adagolókanál

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt alaposan felrázandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.
A palack felbontásától számított négy hét után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZER VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/321/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Posaconazole SP SP

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK (*Palack címke*)

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Posaconazole SP SP 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió
pozakonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml belsőleges szuszpenzió 40 mg pozakonazolt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Folyékony glükózt is tartalmaz.
Lásd a mellékelt betegájékoztatót is.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

105 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó palack
Adagolókanál

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt alaposan felrázandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELE TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
A palack felbontásától számított négy hét után megmaradt készítményt meg kell semmisíteni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZER VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/321/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Posaconazole SP SP 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió pozakonazol

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Posaconazole SP SP és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Posaconazole SP SP szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Posaconazole SP SP?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Posaconazole SP SPt tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A POSACONAZOLE SP SP ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Posaconazole SP SP a gombaellenes gyógyszerek triazol csoportjába tartozik. Ezeket a gyógyszereket számos, különféle gombafertőzés megelőzésére és kezelésére használják. A Posaconazole SP SP az emberben fertőzést okozó gombák némely típusát képes elpusztítani vagy szaporodását megállítani.

A Posaconazole SP SP a következő gombafertőzések kezelésre alkalmazható felnőtteknél:

- Az *Aspergillus* családba tartozó gombák által okozott fertőzésekben, melyek a gombaellenes hatású amfotericin B vagy itraconazol gyógyszerekre nem javultak, vagy e gyógyszereket le kellett állítani;
- A *Fusarium* családba tartozó gombák által okozott fertőzésekben, melyek az amfotericin B-kezelés hatására nem javultak, vagy az amfotericin B-kezelést le kellett állítani;
- Gombák által okozott, kromoblasztomikózis, illetve micetóma nevű fertőzésekben, melyek itraconazol-kezelés hatására nem javultak, vagy az itraconazol-kezelést le kellett állítani;
- A *Coccidioides* nevű gomba által okozott fertőzésekben, melyek nem javultak az amfotericin B-vel, az itraconazollal vagy a flukonazollal végzett egy vagy több kezelés hatására, illetve ha e gyógyszereket le kellett állítani;
- A *Candida* családba tartozó gombák által okozott száj- vagy torokfertőzésekben (amiket szájpenészek is neveznek), amelyek kezdeti fertőzések.

A Posaconazole SP SP alkalmazható gombás fertőzések megelőzésére olyan betegeknél, akiknek az immunrendszere más gyógyszerek vagy betegségek miatt esetleg legyengült.

2. TUDNIVALÓK A POSACONAZOLE SP SP SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Posaconazole SP SPt

Ha allergiás (túlérzékeny) a pozakonazolra vagy a Posaconazole SP SP egyéb összetevőjére. Ha olyan gyógyszereket szed, melyek ergotalkaloidokat tartalmaznak (migrén kezelésére). A pozakonazol emelheti e gyógyszerek vérszintjét, ami jelentősen csökkentheti a test egyes részeinek vérátáramlását, s ez szövetkárosodást eredményezhet.

- Amennyiben a következő gyógyszerek bármelyikét szedi. A pozakonazol emelheti e gyógyszerek vérszintjét, ami súlyos szívritmuszavarokat idézhet elő:
 - terfenadin (allergia kezelésére)
 - asztemizol (allergia kezelésére)
 - ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére)
 - pimozid (a Tourette-betegség tüneteinek kezelésére)
 - halofantrin (malária kezelésére)
 - kinidin (szívritmuszavar kezelésére).
- Ha szimvasztatint, lovasztatint, atorvasztatint és néhány hasonló (HMG-KoA-reduktázinhibitornak vagy sztatinnak nevezett) gyógyszert szed, melyek a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgálnak.

Kérjük, olvassa el az "A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek" fejezetet, amelyben azokról az egyéb gyógyszerekről talál információt, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Posaconazole SP SP-lal.

A Posaconazole SP SP fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Kérdéseivel bármely gyógyszer szedése előtt forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. A fent megnevezett gyógyszereken kívül, amelyeket tilos pozakonazzal együtt szedni a szívritmuszavarok veszélye miatt, léteznek más olyan gyógyszerek, melyek magukban hordozzák a ritmuszavarok veszélyét, ami fokozottabb lehet, ha ezeket pozakonazzal együtt szedik. Feltétlenül közölje orvosával az összes Ön által szedett gyógyszert (vényköteles vagy vény nélkül kaphatókat is).

Közölje kezelőorvosával:

- Ha allergiás reakciója volt más, az azol- vagy triazol-származékok családjába tartozó gyógyszerre. Ezek közé tartozik a ketokonazol, a itakonazol, az itrakonazol és a vorikonazol.
- Ha májbetegsége volt vagy van. A Posaconazole SP SP szedése alatt szüksége lehet speciális vérvizsgálat elvégzésére.
- Ha veseproblémái vannak és a veseműködést befolyásoló gyógyszereket szed.
- Ha súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezett Önél, mert ezek az állapotok korlátozhatják a Posaconazole SP SP hatékonyságát.
- Ha valaha is megállapították, hogy Ön a következő állapotok bármelyikében szenved:
 - Kóros szívritmus-vizsgálati (EKG) eredmény, mely megnyúlt QTc-szakaszt mutat
 - Szívizomgyengeség vagy szívelégtelenség
 - Nagyon lassú szívverés
 - Bármilyen szívritmuszavar
 - A vérben nem megfelelő mennyiségben van jelen a kálium, a magnézium vagy a kalcium.

Fontos tudni, hogy a Posaconazole SP SP csak felnőtteknél alkalmazható (18 éves kor felett).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Feltétlenül nézze meg az előzőekben megadott azon gyógyszerek listáját, melyeket nem szabad a Posaconazole SP SP-lal együtt szedni.

Vannak olyan gyógyszerek is, melyek ugyan időnként adhatók a Posaconazole SP SP-lal együtt, azonban fokozott óvatosságot igényelhetnek.

Bizonyos gyógyszerek emelhetik a pozakonazol vérszintjét (feltételezhetően növelve ezzel a mellékhatások kockázatát), illetve csökkenthetik azt (feltételezhetően hatástalanságot eredményezve). A pozakonazol vérszintjét csökkenteni képes gyógyszerek közé tartoznak:

- Rifabutin és rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére). Amennyiben Ön rifabutin-kezelés alatt áll, vérképe ellenőrzésére, s a rifabutin lehetséges mellékhatásainak monitorozására lesz szükség.
- Néhány, a görcsrohamok kezelésére vagy megelőzésére használt gyógyszer, mint például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál, a primidon.

- Efavirenz, amit a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak.
- A gyomorsavat csökkentő gyógyszerek, mint például a cimetidin és a ranitidin vagy az omeprazol és az ehhez hasonló, protonpumpa-gátlónak nevezett gyógyszerek.

A Posaconazole SP SP emelheti néhány más gyógyszer vérszintjét (feltételezhetően növelve ezzel a mellékhatások kockázatát). Ezek közé tartoznak:

- Vinkrisztin, vinblasztin és egyéb vinkaalkaloidok (daganatok kezelésére)
- Ciklosporin (szervátültetéshez kapcsolódó kezelésre)
- Takrolimusz és szirolimusz (szervátültetések során alkalmazott kezelések)
- Rifabutin (bizonyos fertőzések kezelésére)
- A HIV-fertőzés kezelésére szolgáló, proteázinhibitoroknak nevezett gyógyszerek (pl. a lopinavir és atazanavir, melyeket ritonavirrel együtt adnak) és a nem nukleozid reverztranszkriptáz-inhibitorok (NNRTI-k)
- Midazolám, triazolám, alprazolám és néhány egyéb, benzodiazepinnek nevezett gyógyszer (nyugtatók vagy izomlazítók)
- Diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin és néhány egyéb, kalciumcsatorna-blokkolónak nevezett gyógyszer (magas vérnyomás kezelésére)
- Digoxin (szívelégtelenség kezelésére)
- Szulfonilureák, mint pl. a glipizid (magas vércukorszint kezelésére).

A Posaconazole SP SP egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Posaconazole SP SP-t étkezés közben vagy tápszerrel kell bevenni. A szuszpenzió bevitelével kapcsolatos további információt e tájékoztató 3. pontjában találja.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt elkezdené szedni a Posaconazole SP SP-t, közölje kezelőorvosával, ha tudja vagy feltételezi, hogy állapotos. Ne szedje a Posaconazole SP SP-t a terhesség alatt, csak ha orvosa javasolja. Ha Ön fogamzóképes korú nő, alkalmazzon hatékony fogamzásgátló módszert a Posaconazole SP SP szedésének ideje alatt. Azonnal keresse fel orvosát, ha a Posaconazole SP SP-kezelés alatt teherbe esik.

Ne szoptasson a Posaconazole SP SP-kezelés alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs arra vonatkozó információ, hogy a Posaconazole SP SP befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha olyan hatást tapasztal, amely problémát jelent vezetés vagy gépek kezelése során, mint például az álmoság vagy homályos látás.

Fontos információk a Posaconazole SP SP egyes összetevőiről

A Posaconazole SP SP körülbelül 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml belsőleges szuszpenzióban. Ne szedje ezt a gyógyszert, amennyiben Ön glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenved, ha pedig bármilyen okból oda kell figyelnie a cukorbevitelre, jegyezze meg ezt a glükózmennyiséget.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A POSACONAZOLE SP SPT?

A Posaconazole SP SP-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Orvosa a Posaconazole SP SP-kezelés időtartamának meghatározásához, valamint annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e a napi adag módosítására, ellenőrizni fogja az Ön reagálását a kezelésre és az állapotát.

Javallat	Adag
Ellenálló gombafertőzések kezelése	Vegyen be a szuszpenzióból 400 mg-ot (két 5 ml-es kanálnyit) naponta kétszer étkezés vagy tápszerfogyasztás közben. Amennyiben Ön képtelen ételt vagy tápszert fogyasztani,

	orvosa azt fogja javasolni, hogy 200 mg-ot (egy 5 ml-es kanálnyit) szedjen naponta négyyszer.
Szájpenész elsődleges kezelése	A kezelés első napján vegyen be egyszer 200 mg-ot (egy 5 ml-es kanálnyit). Az első napot követően vegyen be 100 mg-ot (2,5 ml) naponta egyszer étkezés vagy tápszerfogyasztás közben.
Súlyos gombafertőzés megelőzése	Vegyen be 200 mg-ot (egy 5 ml-es kanálnyit) naponta háromszor étkezés vagy tápszerfogyasztás közben.

Ha az előírtnál több Posaconazole SP SPt vett be

Ha úgy gondolja, hogy túl sok gyógyszert vett be, azonnal értesítse orvosát vagy az egészségügyi személyzetet.

Ha elfelejtette bevenni a Posaconazole SP SPt

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja ezt mielőbb, s a továbbiakban a szokásos módon folytassa az adagolást. Ha azonban már majdnem itt a következő adag bevitelének ideje, akkor vegye be azt az adagot a szokásos időben. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Posaconazole SP SP is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatások (100 betegből legalább 1-nél előfordul):

Fejfájás, szédülés, zsidbadás vagy bizsergő érzés

Álmosság

Émelygés vagy hányinger, étvágytalanság, gyomorfájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, felfúvódás, szájszárazság

Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények

Kiütés

Gyengeség, fáradtság

Fehérvérsejtszám csökkenése (a fertőzésveszélyt fokozhatja)

Láz

A vér sótartalmának kóros eltérései.

Nem gyakori mellékhatások (1000 betegből legalább 1-nél előfordul):

Vérszegénység, a véralvadást segítő vérlemezkek alacsony száma, bizonyos fehérvérsejtek alacsony száma, nyirokcsomó-nagyobbodás

Túlérzékenységi reakció

A glükóz emelkedett szintje a vérben

Érzés- vagy mozgászavarok, remegés, görcsök

Szívrítmuszavarok, beleértve a nagyon szapora szívverést, szívvizsgálati leletek kóros eltérései (pl. a szívritmust jelző EKG)

Magas vagy alacsony vérnyomás

A hasnyálmirigy gyulladása

Májgyulladás, májkárosodás, sárgaság (a bőr vagy a szemek besárgulása)

Veseműködési zavarok, veseelégtelenség

Menstruációs zavar

Homályos látás

Hajhullás, viszketés

Szájfekélyek

Hidegrázás, rossz közérzet vagy gyengeségérzés

Különböző testtájakon, pl. izomban és ízületekben jelentkező fájdalom, hátfájdalom

FolyadékviSSzatartás, a gyógyszer szintek megváltozása.

Ritka mellékhatások (10 000 betegből legalább 1-nél előfordul):

Tüdőgyulladás, vagy egyéb tüdőkárosodás
Mindenfajta vérsajt számának csökkenése a vérben, véralvadási rendellenesség, vérzés
Súlyos allergiás reakciók, beleértve a bőr kiterjedt felhólyagosodását és hámlását
A mellékvese elégtelen működése
Megváltozott agyi működés, ájulás
Hirtelen kialakuló viselkedésváltozások, gondolkodás- vagy beszédzavar
Fájdalom, gyengeség, zsibbadtság vagy bizsergés a lábakban
Depresszió
Kettős látás, vak- vagy sötét folt a látótérben
Hallászavar
Szívelégtelenség vagy szívinfarktus, szívritmuszavar
Gutaütés, vérrögök az agyban, végtagokban vagy tüdőben
Bélvérzés
Ritkán halálhoz vezető májgyulladás vagy májelégtelenség,
Máj- és lépmeagnagyobbodás, májérzékenység
Hólyagos kiütés, bőr alatti bevérzés következtében kialakuló, a bőr nagy, lilás elszíneződése
Vesegyulladás
Emlőfájdalom
Arc- vagy nyelvduzzanat.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A POSACONAZOLE SP SPT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Nem fagyasztható.

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Posaconazole SP Spt. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Amennyiben a felbontásától számított négy hét elteltével marad még a palackban szuszpenzió, azt már nem szabad felhasználni. A megmaradt szuszpenziót tartalmazó palackot, kérjük, vigye vissza gyógyszerészének.

A gyógyszereket nem szabad szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Posaconazole SP SP

- A Posaconazole SP SP belsőleges szuszpenzió hatóanyaga a pozakonazol. A belsőleges szuszpenzió egy millilitere 40 milligramm pozakonazol tartalmaz.
- A szuszpenzió egyéb összetevői: poliszorbát 80, szimetikon, nátrium-benzoát (E211), nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, glicerin, xantán gumi, folyékony glükóz, titán-dioxid (E171), benzilalkohol- és propilén-glikol-tartalmú mesterséges cseresznyeízítés, tisztított víz.

Milyen a Posaconazole SP SP külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Posaconazole SP SP fehér, cseresznyeízesítésű, 105 ml belsőleges szuszpenzió, borostyán színű üvegpalackba csomagolva. Minden üveg mellett adagolókanál található, amivel a belsőleges szuszpenzió 2,5 és 5 ml-es adagja mérhető ki.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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-Dehlet-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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

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

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt