

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Posaconazole SP 40 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta suspensija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Posaconazole SP gydomos tokios suaugusiųjų grybelių sukeltos infekcinės ligos (žr. 5.1 skyrių):

- pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia invazine aspergilioze arba netoleruoja minėtų vaistinių preparatų;
- pacientas serga amfotericinui B atsparia fuzarioze arba netoleruoja amfotericino B;
- pacientas serga chromoblastomikoze ir itrakonazolui atsparia micetoma arba netoleruoja itrakonazolo;
- pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia kokcidioidomikoze arba netoleruoja minėtų vaistinių preparatų;
- burnos ir ryklės kandidozė: pirmaeilis gydymas ligonių, kurie serga sunkia liga arba kurių sutrikęs imunitetas ir manoma, kad jų organizmas silpnai reaguos į įprastinį gydymą

Atsparumu vadinama būklė, kai ne trumpiau kaip 7 dienas vartojant gydomąją vaistinių preparatų nuo grybelių dozę, infekcinė liga progresuoja arba paciento būklė negerėja.

Posaconazole SP skiriamas ir grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai tokiems ligoniams:

- Ligoniams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (AML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukianti chemoterapija, kuri, kaip manoma, sukels ilgalaikę neutropeniją, bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- Ligoniams, kuriems po hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HSCT), siekiant išvengti persodinto audinio atmetimo reakcijos, taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų pradėti gydytojas, turintis grybelių sukeltų infekcinių ligų gydymo arba ligonių, kuriems yra didelė rizika ir kuriems pozakonazolas skiriamas vartoti profilaktiškai, palaikomojo gydymo patirties.

Rekomenduojamą dozę žr. 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama dozė priklauso nuo indikacijos

Indikacija	Dozė ir gydymo trukmė
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII)/Ligoniai, kuriems diagnozuota GII ir kurie netoleruoja gydymo	400 mg (10 ml) du kartus per parą. Ligoniams, kurie netoleruoja maisto ar maisto papildų, reikia skirti vartoti 200 mg (5 ml) Posaconazole SP dozę keturis kartus per parą. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir organizmo reakcijos.
Burnos ir ryklės kandidozė	Pirmą dieną - įsotinamoji 200 mg (5 ml) dozė vieną kartą per parą, tada 13 dienų po 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per parą. Kiekvieną Posaconazole SP dozę reikia vartoti kartu su maistu; ligoniams, kurie netoleruoja maisto, reikia vartoti kartu su maisto papildais, siekiant sustiprinti geriamojo vaisto absorbciją ir užtikrinti pakankamą vaisto veikimo trukmę.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	200 mg (5 ml) tris kartus per parą. Kiekvieną Posaconazole SP dozę reikia vartoti kartu su maistu; ligoniams, kurie netoleruoja maisto, reikia vartoti kartu su maisto papildais, siekiant sustiprinti geriamojo vaisto absorbciją ir užtikrinti pakankamą vaisto veikimo trukmę. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ir imunosupresinio gydymo. Ligoniams, kuriems yra neutropenijos rizika, profilaktiką Posaconazole SP reikia pradėti keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis padidėja virš 500 ląstelių/mm ³ .

Duomenų apie farmakokinetiką pacientų organizme, kuriems yra stiprus virškinimo trakto sutrikimas (pavyzdžiui, sunki diarėja), mažai. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kurie serga sunkia diarėja arba vemia, dėl galimo grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkio.

Prieš vartojimą geriamąją suspensiją reikia supurtyti.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Manoma, kad inkstų funkcijos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikos neveiks, taigi, dozės rekomenduojama nekeisti (žr. 5.2 skyriu).

Kepenų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie farmakokinetiką pacientų organizme, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, maža, todėl rekomendacijų, kaip keisti dozę, nėra. Ištyrus mažą skaičių pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nustatyta, kad dėl silpnesnės kepenų funkcijos padidėjo ekspozicija ir pusinės eliminacijos laikas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikai. Ar saugu vartoti vaistinį preparatą vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nenustatyta. Taigi, jaunesnių kaip 18 metų pacientų pozakonazolu gydyti nerekomenduojama (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Skirti kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.5 skyrių).

Vartoti kartu medžiagų, kurios metabolizuojamos CYP3A4 fermentu, pavyzdžiui, terfenadino, astemizolo, cizaprido, pimozido, halofantrino ar chinidino, nes gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje ir pailgėti QTc intervalas bei retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Skirti kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais simvastatinu, lovastatinu ir atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos. Duomenų apie pozakonazolo ir kitų azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų kryžmines padidėjusio jautrumo reakcijas nėra. Pacientams, kurių jautrumas kitiems azolams padidėjęs, Posaconazole SP skiriamas atsargiai.

Toksinis poveikis kepenims. Asmenims, gydomiems pozakonazolu, pasireiškė kepenų sutrikimų (pvz., mažai arba vidutiniškai padidėjo ALT, AST, šarminės fosfatazės, bendroji bilirubino koncentracijos ir (arba) pasireiškė hepatito klinikiniai simptomai). Paprastai, nutraukus gydymą, padidėję kepenų funkcijos rodmenys atsitauso, o kartais jie normalizuojasi ir nenutraukus gydymo. Retais atvejais nustatoma dar sunkesnių, pasibaigiančių mirtimi kepenų sutrikimų.

Pozakonazolą reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Tokiems pacientams, dėl pailgėjusio pusinės eliminacijos laiko gali padidėti ekspozicija.

Kepenų funkcijos stebėjimas. Pacientus, kuriems gydymo Posaconazole SP metu sutrinka kepenų funkcijos rodmenys, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnis kepenų pažeidimas. Reikia atlikti laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (ypač kepenų fermentų ir bilirubino). Posaconazole SP vartojimą reikia nutraukti, jeigu atsiranda atitinkamų klinikinių požymių ir simptomų, rodančių, kad kepenų liga vystosi.

QTc pailgėjimas. Kai kurie azolai yra siejami su QTc intervalo pailgėjimu. Posaconazole SP draudžiama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 fermentų substratai, ir apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QTc intervalą (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Posaconazole SP atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra pro-aritminių būklių:

- įgimtas ar įgytas QTc pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač jeigu yra širdies nepakankamumas;
- sinusinė bradikardija;
- yra simptominė aritmija;
- kartu vartojama vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QTc intervalą (kitų nei išvardinta 4.3 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą ir gydant pozakonazolu būtina tikrinti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyrą ir koreguoti sutrikimus.

Pozakonazolas yra CYP3A4 inhibitorius, kurį kartus su kitais CYP3A4 fermentų metabolizuojamais medikamentais derėtų vartoti tik esant tam tikroms specifinėms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

Rifabutinas. Kartu su pozakonazolu nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

Rifamicinų grupės priešbakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas), efavirenzas ir cimetidinas. Minėti preparatai gali labai sumažinti kartu vartojamo pozakonazolo koncentraciją, taigi, jų kartu su pozakonazolu nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

5 ml šio vaistinio preparato suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės. Pacientams, kuriems diagnozuotas paveldimas gliukozės ir galaktozės malabsorbcijos sutrikimas, šį vaistinį preparatą vartoti draudžiama.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis pozakonazolui

Pozakonazolas metabolizuojamas uridindifosfato (UDF) gliukuronizacijos būdu (2 fazės fermentai) ir yra p-glikoproteino (P-gp) ištekėjimo *in vitro* substratas. Taigi, tokio metabolizmo inhibitoriai (pvz., verapamilis, ciklosporinas, kvinidinas, klaritromicinas, eritromicinas, kt.) ar fermentus sužadinantys

vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių, kt.) gali atitinkamai padidinti ar sumažinti pozakonazolo koncentraciją plazmoje.

Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} (didžiausią koncentraciją plazmoje) ir AUC (plotą po koncentracijų kreive) atitinkamai iki 57 % ir 51 %. Pozakonazolo kartu su rifabutinu ir panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu) nevartoti, išskyrus atvejus, kai gydymasis poveikis pacientui persveria riziką. Taip pat žiūrėkite į žemiau pateiktą pozakonazolo poveikį į rifabutino koncentraciją plazmoje.

Efavirenzas (400 mg vieną kartą per parą vartota dozė) pozakonazolo C_{max} ir AUC sumažino atitinkamai 45 % ir 50 %. Kartu vartoti pozakonazolo ir efavirenzas reikia vengti, nebent gydymasis poveikis pacientui viršija riziką.

Fenitoinas (200 mg vieną kartą per parą) sumažina pozakonazolo C_{max} ir AUC atitinkamai 41 % ir 50 %. Pozakonazolo kartu su fenitoinu ir panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, primidonu) nevartoti, išskyrus atvejus, kai gydymasis poveikis pacientui persveria riziką.

H₂ receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai. Kartu vartojamas cimetidinas (400 mg du kartus per parą) sukėlė antrinį pozakonazolo koncentracijos plazmoje (C_{max} ir AUC) sumažėjimą 39 %, nes sumažėjo jo absorbcija. Pozakonazolo kartu su cimetidinu nevartoti, išskyrus atvejus, kai gydymasis poveikis pacientui persveria riziką. Kaip pozakonazolo koncentraciją plazmoje veikia kiti H₂ receptorių antagonistai (pvz., famotidinas, rantidinas) ir protonų siurblio inhibitoriai (pvz., omeprazolas), galintys sumažinti skrandžio rūgštingumą kelioms valandoms, netirta, bet biologinis prieinamumas gali mažėti, todėl esant galimybei vengti vartoti derinyje.

Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Jei pozakonazolo vartojama kartu su CYP3A4 substratais, jų ekspozicija gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Patariama atsargiai skirti kartu pozakonazolą ir į veną vartojamus CYP3A4 substratus, be to gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę. Jei pozakonazolo yra skiriamas derinyje su geriamais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepageidaujamas poveikis, reikia atidžiai stebėti CYP3A4 substratų plazmos koncentraciją ir (arba) nepageidaujamą poveikį, ir, prireikus, koreguoti dozę. Keli sąveikos tyrimai buvo atlikti su sveikais savanoriais: jų organizme pozakonazolo ekspozicija buvo didesnė nei tokia pačia dozė vartojusių pacientų organizme. Pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratams ligonių organizme gali būti kiek mažesnis negu nustatytas sveikų savanorių organizme, be to, tikėtina, kad įvairiems pacientams jis skirsis, kadangi ligonių organizme pozakonazolo ekspozicija svyruoja. Kartu vartojamo pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje gali svyruoti ir tam pačiam pacientui, nebent pozakonazolo vartojama labai standartizuotai maisto atžvilgiu, kadangi maisto poveikis pozakonazolo ekspozicijai yra didelis (žr. 5.2 skyrių).

Terfenadinas, astemizolas, cizapridas, pimozidas, halofantrinas ir chinidinas (CYP3A4 substratai). Pozakonazolą vartoti kartu su terfenadinu, astemizolu, cizapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu draudžiama. Minėtus vaistinius preparatus vartojant kartu, gali padidėti jų koncentracijos plazmoje, pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti torsades de pointes (žr. 4.3 skyrių).

Skalsių alkaloidai. Pozakonazolas gali didinti skalsių alkaloidų (ergotamino ir dihidroergotamino) koncentraciją plazmoje ir sukelti ergotizmą. Pozakonazolą vartoti kartu su skalsių alkaloidais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

HMG-CoA (hidroksimetilgliutarilkofermento A) reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas). Manoma, kad pozakonazolas gali žymiai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, metabolizuojamų CYP3A4 fermentų, koncentraciją plazmoje. Gydymą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais derėtų nutraukti gydymo

pozakonazolu metu, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas susijęs su rbdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

Vinka alkaloidai. Pozakonazolas gali didinti vinka alkaloidų (pvz., vinkristino ir vinblastino) koncentraciją plazmoje ir sustiprinti jų neurotoksinį poveikį. Taigi, pozakonazolo kartu su vinka alkaloidais nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką. Jeigu vartojama, rekomenduojama apgalvoti, kaip keisti vinka alkaloidų dozę.

Rifabutinas. Pozakonazolas padidino rifabutino C_{\max} ir AUC atitinkamai 31 % ir 72 %. Pozakonazolo kartu su rifabutinu nevertoti, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis pacientui persveria riziką (taip pat žiūrėkite į aukščiau pateiktą rifabutino poveikį į pozakonazolo koncentraciją plazmoje). Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, rekomenduojama tirti kraują ir stebėti, ar nėra nepageidaujamų reiškinių, susijusių su padidėjusia rifabutino koncentracija (pvz., uveitas).

Ciklosporinas. Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartojo pastovią ciklosporino dozę, 200 mg pozakonazolo vieną kartą per parą dozė padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti jo dozę. Klinikinio efektyvumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradėdant gydyti pozakonazolu ligonį, jau vartojantį ciklosporiną, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Vartojant minėtus vaistinius preparatus kartu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai tikrinti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

Takrolimuzas. Pozakonazolas padidino takrolimuzo (vienos 0,05 mg/kg kūno svorio dozės) C_{\max} ir AUC atitinkamai 121 % ir 358 %. Klinikinio efektyvumo tyrimų metu nustatyta kliniškai reikšminga sąveika, dėl kurios pacientą reikėjo gydyti ligoninėje ir (arba) nutraukti pozakonazolo vartojimą. Jeigu pacientą, jau vartojantį takrolimuzą, pradėdama gydyti pozakonazolu, takrolimuzo reikia sumažinti (pvz., iki maždaug trečdaliao pradinės dozės). Po to gydant pozakonazolu ir nutraukus jo vartojimą, reikia atidžiai tikrinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti jo dozę.

Sirolimuzas. Sveikiems savanoriams vartojant kartotines geriamojo pozakonazolo dozes (400 mg du kartus per parą 16 dienų), sirolimuzo (vieną kartą pavartojus 2 mg dozę) C_{\max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzo poveikiui paciento organizme nežinomas, bet tikėtina, kad jis nebus vienodas, nes pozakonazolo ekspozicija skirtingų ligonių organizme svyruoja. Kartu vartoti pozakonazolo ir sirolimuzo nerekomenduojama: jei tik įmanoma, tokio derinio reikia neskirti. Jei manoma, kad minėtų preparatų kartu vartoti būtina, gydymo pozakonazolu pradžioje sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti mažiausią sirolimuzo koncentraciją kraujyje nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradėdant gydymą pozakonazolu, abiejų preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, atitinkamai koreguojant sirolimuzo dozę. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo mažiausios koncentracijos, kai jo apykaita pusiausvyrinė, ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydomosios koncentracijos ribose buvusi mažiausia sirolimuzo koncentracija, kai jo apykaita pusiausvyrinė, gali tapti subterapine. Būtina siekti, kad mažiausia sirolimuzo koncentracija, kai jo apykaita pusiausvyrinė, būtų ties viršutine įprastinės terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus ir laboratorinių tyrimų bei audinių biopsijos tyrimo duomenis.

ŽIV proteazės inhibitoriai. Kadangi ŽIV proteazės inhibitoriai yra CYP3A4 substratai, tikėtina, kad pozakonazolas didins šių antiretrovirusinių preparatų koncentraciją plazmoje. 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus geriamojo pozakonazolo (400 mg du kartus per parą) su atazanaviru (300 mg kartą per parą), atazanaviro C_{\max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 2,6 karto ir 3,7 karto (nuo 1,2 iki 26 kartų). 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus geriamojo pozakonazolo (400 mg du kartus per parą) su atazanaviru bei ritonaviru (atitinkamai 300 mg ir 100 mg kartą per parą), atazanaviro C_{\max} ir AUC padidėjo atitinkamai vidutiniškai 1,5 karto ir 2,5 karto (nuo 0,9 iki 4,1 karto). Gydymo pozakonazolu pradėjimas, jau vartojant vien atazanaviro ar atazanaviro ir ritonaviro, buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Antiretrovirusinių preparatų, kurie yra CYP3A4

substratai, vartojant kartu su pozakonazolu, būtina dažnai stebėti, ar neatsiranda tokių antiretrovirusinių preparatų sukeltųjų nepageidaujamų reiškinių ir toksinio poveikio.

Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai. Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolas (200 mg dozė vartota kartą per parą 10 dienų) į veną vartoto midazolamo (0,05 mg/kg kūno svorio) ekspoziciją (AUC) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės geriamojo pozakonazolo dozės (200 mg du kartus per parą 7 dienas) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė) C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,3 karto ir 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo dozė į veną vartoto midazolamo C_{max} ir AUC padidino vidutiniškai atitinkamai 1,6 karto ir 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė) C_{max} ir AUC padidino atitinkamai 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, geriamasis pozakonazolas (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (kai minėtų preparatų vartota kartu).

Kadangi kyla raminaamojo poveikio pailgėjimo pavojus, pozakonazolo vartojant kartu su benzodiazepinais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės.

Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas). Jeigu kartu vartojama pozakonazolu, rekomenduojama dažnai tikrinti, ar nėra su kalcio kanalų blokatoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių ir jų toksinio poveikio. Gali tekti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

Digoksinas. Gydytas kitais azolais buvo susijęs su digoksino koncentracijos padidėjimu. Taigi pozakonazolas irgi gali didinti digoksino koncentraciją plazmoje ir, prieš pradėdamas gydyti pozakonazolu ar nutraukus jo vartojimą, reikia tikrinti digoksino koncentraciją kraujyje.

Sulfonilšlapalo dariniai. Glipizidą vartojant kartu su pozakonazolu, kai kurių sveikų savanorių kraujyje sumažėjo gliukozės koncentracija. Pacientams diabetikams rekomenduojama tikrinti gliukozės koncentraciją kraujyje.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikiamų duomenų apie pozakonazolo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Pozakonazolo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai gydomasis poveikis motinai neabejotinai persveria galimą riziką vaisiui.

Pozakonazolas prasiskverbia į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar pozakonazolo prasiskverbia į motinos pieną, netirta. Jeigu pradėdama gydyti pozakonazolu, žindymą būtina nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pozakonazolo saugumas buvo vertintas tiriant >2400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose bei vaistui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šiuos sunkius nepageidaujamus poveikius: pykinimą, vėmimą, viduriavimą, karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

2 lentelė: Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį
Dažni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), nedažni ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti:	neutropenija trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, koaguliopatija, hemoragija)
Imuninės sistemos sutrikimai Nedažni: Reti:	alerginė reakcija padidėjusio jautrumo reakcija
Endokrininiai sutrikimai Reti:	antinksčių nepakankamumas, kraujo gonadotropino kiekio sumažėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Dažni: Nedažni:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija hiperglikemija
Psichikos sutrikimai Reti:	psichozinis sutrikimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti:	parestezija, galvos svaigimas, pataloginis mieguistumas, galvos skausmas traukuliai, neuropatija, hipostezija, drebulys insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, apalpinimas
Akies sutrikimai Nedažni: Reti:	matymas lyg pro miglą dvejinimasis akyse, akiplėčio ištrūkis
Ausies ir labirinto sutrikimai Reti:	klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Nedažni: Reti:	ilgo QT intervalo sindromas ^s , pokyčiai elektrokardiogramoje ^s , palpitacijos torsade de pointes, staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai Nedažni: Reti:	hipertenzija, hipotenzija plaučių embolija, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai Reti:	plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas
Virškinimo trakto sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti:	vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, burnos džiūvimas, vidurių pūtimas pankreatitas kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti:	kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT padidėjimas) kepenų ląstelių pažeidimas*, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas kepenų funkcijos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, cholestažė, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti:	išbėrimas burnos išopėjimas, alopecija Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai Nedažni:	nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Nedažni: Reti:	ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, kraujo kreatinino koncentracijos padidėjimas inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Nedažni: Reti:	menesinių sutrikimas krūties skausmas
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Dažni: Nedažni: Reti:	karščiavimas, astenija, nuovargis edema, skausmas, šalčio krėtimas, silpnumas liežuvio edema, veido edema
Tyrimai Nedažni:	vaistinių preparatų koncentracijos kraujyje pokyčiai

[§] žr. 4.4 skyrių

* vaistui esant rinkoje, buvo gauta pranešimų apie sunkų kepenų pažeidimą, sukėlusį mirtį (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems iki 1 600 mg pozakonazolo dozėmis per parą, nepasireiškė kitokių nepageidaujamų reakcijų, nei pacientams, vartojusiems mažesnes dozes. Nustatytas atsitiktinis perdozavimas pacientui, kuris 3 dienas vartojo po 1 200 mg du kartus per parą. Tyrėjas nepageidaujamų reakcijų nenustatė.

Pozakonazolas hemodializės metu nepasišalina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – triazolų grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai.
ATC kodas: J02A C04.

Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14 α -demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio sintezės organizme etapą.

Mikrobiologija

Pozakonazolas *in vitro* veikė tokius mikroorganizmus: *Aspergillus* padermes (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* padermes (*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* ir *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys patvirtina, kad pozakonazolas veikia *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* padermes, tačiau nepakanka klinikinų tyrimų duomenų pozakonazolo veiksmingumui prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui.

Atsparumas

Klinikoje iš pacientų organizmo buvo išskirtos padermės, kurių jautrumas pozakonazolui buvo sumažėjęs. Pagrindinis atsparumo atsiradimo mechanizmas – baltymo taikinio CYP51 fermento pasikeitimas.

Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniais preparatais

Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti pozakonazolo ar kito vaistinio preparato veiksmingumo. Visgi iki šiol duomenų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydomąjį poveikį, nėra.

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Nustatytas ryšys tarp bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos ir MSK (AUC/MSK) bei gydymo pasekmių. Asmenų, užsikrėtusių *Aspergillus* infekcijos sukėlėjais, kritinis santykis buvo ~ 200. Tai labai svarbu, siekiant užtikrinti didžiausią vaistinio preparato koncentraciją plazmoje pacientams, užsikrėtusiems *Aspergillus* rūšies mikroorganizmais (rekomenduojamas dozavimo schemas ir apie maisto įtaką absorbcijai žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

Klinikinė patirtis

Invazinė aspergiliozė

Tirtas pacientų, sergančių ligomis, kurias sukėlė amfotericinui B (įskaitant liposomines padermes) ar itrakonazolui atsparios padermės, arba pacientų, kurie netoleravo minėtų vaistinių preparatų nepalyginamojo pagalbinio gydymo tyrimo metu, gydymas geriamuoju pozakonazolu po 800 mg per parą, dozę vartojant per kelis kartus. Klinikiniai rezultatai lyginti su lyginamosios išorinės kontrolinės grupės rezultatais, surinktais retrospektyviai peržiūrėjus medicininius įrašus. Išorinę kontrolinę grupę sudarė 86 pacientų, gavusių įprastinį gydymą (kaip nurodyta aukščiau), duomenys su tuo pačiu laiku gautais tais pačiais duomenimis pacientų, gydytų pozakonazolu. Daugeliu atvejų aspergiliozės sukėlėjas buvo atsparus ankstesniam gydymui ir pozakonazolo (88 %), ir išorinėje kontrolinėje grupėje (79 %).

Kaip pavaizduota 3 lentelėje, sėkmingas atsakas (visiškai išnyko arba sumažėjo simptomai) gydymo pabaigoje gautas 42 % pacientų, gydytų pozakonazolu, palyginti su 26 % pacientų išorinėje kontrolinėje grupėje. Tačiau rezultatus lyginti su išorine kontrolės grupe reikia atsargiai, nes tyrimas nebuvo prospektyvnis, randomizuotas ar kontroliuojamas.

3 lentelė: Bendrasis pozakonazolo efektyvumas, palyginti su išorine kontroline grupe, invazinės aspergiliozės gydymo pabaigoje

	Pozakonazolas	Išorinė kontrolinė grupė
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Padermės		

Patvirtinta mikologiniu tyrimu <i>Aspergillus</i> padermės 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 padermės. 11 iš 24 pacientų, kuriems buvo patvirtinta ar tikėtina fuzariozė, buvo sėkmingai gydomi 800 mg pozakonazolo paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 124 dienas, ilgiausiai - 212 dienų. Iš aštuoniolikos pacientų, kurie netoleravo ar turėjo atsparią infekciją amfotericinui B ar itrakonazolui, septyni pacientai buvo priskirti reaguojantiems į gydymą.

Chromoblastomikozė ir micetoma. 9 iš 11 pacientų buvo sėkmingai gydomi 800 mg pozakonazolo paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 268 dienas, ilgiausiai - 377 dienų. Penkiems iš šių pacientų chromoblastomikozę sukėlė *Fonsecaea pedrosoi*, o 4 buvo micetoma, dažniausiai sukelta *Madurella* padermių.

Kokcidiodomikozė. 11 iš 16 pacientų buvo sėkmingai gydomi (gydymo pabaigoje visiškai išnyko arba sumažėjo prieš gydymą buvę simptomai ir požymiai) 800 mg pozakonazolo paros doze, suvartojama per kelis kartus, vidutiniškai 296 dienas, ilgiausiai - 460 dienų.

Azolams jautrių mikroorganizmų sukeltos burnos ir ryklės kandidozės (BRK) gydymas

Klinikiniame atsitiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atliktame, kontroliuojamajame tyrime dalyvavo ŽIV užsikrėtę ligoniai, sergantys azolams jautrių mikroorganizmų sukelta burnos ir ryklės kandidoze (daugeliui tiriamųjų ligonių prieš tyrimą nustatyta vien *C. albicans*). Pirminis veiksmingumo kintamasis buvo atsako (pasveikimo ar būklės pagerėjimo) dažnumas po 14 dienų gydymo. Ligoniai buvo gydomi pozakonazolo arba flukonazolo geriamąja suspensija (ir pozakonazolas, ir flukonazolas buvo vartojami taip: pirmą dieną - 100 mg du kartus per parą, po to 13 dienų po 100 mg vieną kartą per parą).

Minėto tyrimo metu nustatytas klinikinio ir mikologinio atsako dažnumas pateikiamas toliau 4 lentelėje.

Pagal klinikinio atsako dažnumą, įvertintą 14 dieną ir praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos, pozakonazolas ne mažiau veiksmingas negu flukonazolas.

¹ Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias padermes arba padermės nežinomos

4 lentelė. Klinikinio atsako dažnumas į burnos ir ryklės kandidozės gydymą

Vertinamoji baigtis	Pozakonazolas	Flukonazolas
Klinikinio atsako dažnumas 14 dieną	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinikinio atsako dažnumas praėjus 4 savaitėms po gydymo pabaigos	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinikinio atsako dažnumas apibūdinamas atvejų, kai ligonio organizmas reagavo į gydymą (pasveiko arba būklė pagerėjo), ir visų atvejų, kurie buvo tinkami tyrimui, santykiu.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)

Dviejuose klinikiniuose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose profilaktikos tyrimuose dalyvavo ligoniai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

316 klinikinio atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo kapsulėmis (400 mg vieną kartą per parą) ligoniams, kuriems po alogeninių hemopoezinių kaulieninių ląstelių persodinimo buvo persodinto audinio atmetimo reakcija (GVHD). Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išorinių specialistų grupės aklu būdu nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas 16-tą savaitę po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas gydymo laikotarpiu (laikotarpiu nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo + 7 dienos). Daugeliui (377/600, [63 %]) tyrime dalyvavusių ligonių tyrimo pradžioje buvo 2 arba 3 sunkumo laipsnio ūminė arba išplitusi lėtinė (195/600, [32,5 %]) persodinto audinio atmetimo reakcija. Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 80 dienų, flukonazolu – 77 dienos.

1899 klinikinio atsitiktinių imčių, tyrėjui aklu būdu atlikto tyrimo metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itrakonazolo geriamuoju tirpalu (200 mg du kartus per parą) ligoniams, kuriems nustatyta neutropenija ir kuriems buvo taikoma ūminės mielogeninės leukemijos ar mielodisplazinio sindromo citotoksinė chemoterapija. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išorinių specialistų grupės aklu būdu nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas gydymo laikotarpiu. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnumas 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia naujai diagnozuota liga buvo ūminė mieloidinė leukemija (435/602, [72 %]). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos protrūkis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis žr. 5 ir 6 lentelėje. Pacientams, profilaktiškai vartojusiems pozakonazolo, nustatyta mažiau *Aspergillus* padermės sukeltų infekcijų atvejų negu kontrolinės grupės pacientams.

5 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolas	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a	p-vertė
Ligonių, kuriems nustatyta arba įtariama grybelių sukelta infekcinė liga santykis (%)			
Gydymo laikotarpiu^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Nustatytu laikotarpiu^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi buvo gydomi.

6 lentelė. Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolas	Kontrolinis vaistinis preparatas ^a	
Ligonių, kuriems nustatyta arba įtariama aspergiliozė santykis (%)			
Gydymo laikotarpiu^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Nustatytu laikotarpiu^c			
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime - laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos suskirstymo į grupes. 316 tyrime - laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi buvo gydomi.

1899 tyrimo duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl visų priežasčių buvo daug mažesnis [POS 49/304 (16 %), palyginti su FLU/ITZ 67/298 (22 %) p = 0,048]. Remiantis Kaplan ir Meier duomenimis, išgyvenamumo iki 100-tosios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė buvo daug didesnė ligoniams, kurie vartojo pozakonazolą. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių (P = 0,0354) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių (P = 0,0209) atvejus.

316 tyrimo bendrasis mirtingumas grupėse buvo panašus (POS, 25 %, FLU, 28 %), visgi su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių atvejai buvo daug retesni POS grupėje (4/301), palyginti su FLU grupe (12/299, P = 0,0413).

Vaikų gydymas

Šešiolika 8-17 metų ligonių grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos tyrimo metu buvo gydomi 800 mg vaistinio preparato doze per parą. Remiantis turimais duomenimis, šiems 16 vaikų ir paauglių vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į 18 metų ir vyresnių ligonių.

Be to, dvylika 13-17 metų ligonių grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai vartojo 600 mg vaistinio preparato dozę per parą (316 ir 1899 tyrimai). Šiems jaunesniems kaip 18 metų ligoniams vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis, 10 iš šių vaikų ir paauglių vaistinio preparato farmakokinetinės savybės buvo panašios į vyresnių kaip 18 metų ligonių.

Ar saugu ir veiksminga šiuo vaistiniu preparatu gydyti vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, nenustatyta.

Elektrokardiogramos įvertinimas

173 sveikiems savanoriams nuo 18 iki 85 metų, vyrams ir moterims, prieš pradėdant vartoti pozakonazolą ir jo vartojimo metu (400 mg du kartus per parą valgant labai riebią maistą), daug kartų rašyta EKG (bendras laikas ilgesnis kaip 12 valandų). Kliniškai reikšmingų vidutinio QTc (Fridericia) intervalo pakitimo, palyginti su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą, nenustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pozakonazolo absorbcijos vidutinis t_{max} - 3 val. (pavalgiusiam ligoniui). Pozakonazolo vienkartinės ir kartotinių iki 800 mg paros dozių, vartojamų su labai riebiu maistu, farmakokinetika linijinė. Pacientų ir sveikų savanorių, vartojusių didesnes kaip 800 mg paros dozes, organizme papildomo ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Nevalgius, AUC padidėjimas buvo mažesnis nei dozės virš 200 mg kategorijoje. Nevalgusių sveikų savanorių, kurie gėrė suminę paros dozę (800 mg), padalintą į dalis po 200 mg keturis kartus per parą, palyginti su vartojusiųjų 400 mg dozę du kartus per parą, organizme pozakonazolo ekspozicija buvo 58 % didesnė ilgiau kaip 48 valandas.

Maisto įtaka absorbcijai iš sveikų savanorių virškinimo trakto

Pozakonazolo AUC maždaug 2,6 karto didesnė, kai vaistinis preparatas vartojamas su neriebiu maistu ar maisto papildu (14 gramų riebalų) ir 4 kartus didesnė, kai vaistinis preparatas vartojamas su riebiu maistu (~ 50 gramų riebalų), palyginti su vartojamo nevalgius. Pozakonazolą reikia gerti su maistu ar maisto papildu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Pozakonazolas lėtai absorbuojamas ir lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pasiskirstymo tūris didelis (1 774 litrai), daug vaistinio preparato prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia serumo albuminų.

Metabolizmas

Kraujyje būna mažas pozakonazolo metabolitų kiekis ir nepanašu, kad jų koncentraciją keistų CYP450 fermentų inhibitoriai. Kraujyje daugiausiai nustatoma gliukuronintų pozakonazolo metabolitų ir mažas kiekis oksiduotų (metabolizuotų CYP450) metabolitų. Maždaug 17 % radioaktyvaus preparato dozės išsiskiria metabolitų pavidalu su šlapimu ir išmatomis.

Ekskrecija

Pozakonazolas lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) - 35 val. (svyruoja nuo 20 iki 66 val.). Išgėrus ^{14}C pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas nustatytas išmatose (77 % radioaktyvaus preparato dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs preparatas (66 % radioaktyvaus preparato dozės). Mažesnė preparato dalis eliminuojama su šlapimu. Su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus preparato dozės sudarė nepakitęs preparatas). Vartojant kartotines dozes, pusiausvyrinė apykaita pasiekama per 7-10 dienų.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Vaikai (< 18 metų)

Vartojant 800 mg pozakonazolo paros dozę lygiomis dalimis per kelis kartus grybelių sukeltoms invazinėms infekcinėms ligoms gydyti, 8-17 metų pacientų (12 pacientų) plazmoje vaistinio preparato koncentracija (776 ng/ml) buvo panaši, kaip ir 18-64 metų pacientų (194 pacientai) (817 ng/ml). Jaunesnių kaip 8 metų vaikų farmakokinetikos duomenų nėra. Taip pat ir profilaktikos tyrimų

duomenimis, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai dešimties paauglių (13-17 metų) vidutinė pozakonazolo koncentracija (C_v) buvo panaši C_v suaugusiųjų (≥ 18 metų).

Lytis

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo farmakokinetika yra panaši.

Senyvi asmenys (≥ 65 metų)

Senyvų asmenų (24 asmenys ≥ 65 metų) organizme, palyginti su jaunesnių (24 asmenys 18-45 metų), nustatytos didesnės C_{max} (26 %) ir AUC (29 %) reikšmės. Tačiau klinikinio veiksmingumo tyrimų duomenimis, pozakonazolo saugumas senyviems ligoniams panašus į jaunesnių.

Rasė

Juodaodžių organizme pozakonazolo AUC ir C_{max} šiek tiek mažesnės (16 %) nei baltaodžių. Visgi pozakonazolo saugumas tarp juodaodžių ir baltaodžių nesiskyrė.

Inkstų pažeidimas

Išgėrus vienkartinę dozę, lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė. Taigi, dozės keisti nebūtina. Asmenų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus [> 96 % KK (kintamumo koeficientas)], palyginti su kitose inkstų sutrikimų grupėse [< 40 % KK]. Visgi didelės sunkaus inkstų pažeidimo įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nelaukiama, nes tik maža jo dalis išsiskiria per inkstus, ir dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinama.

Kepenų pažeidimas

Mažo skaičiaus asmenų ($n = 12$), kuriems buvo kepenų pažeidimas, buvo stebimas ekspozicijos padidėjimas, susijęs su pailgėjusiu pusinės eliminacijos laiku pacientams su kepenų pažeidimu (lengvo, vidutinio sunkumo ir sunkaus nepakankamumo grupėse atitinkamai 26,6, 35,3 ir 46,1 val., palyginti su 22,1 val. asmenų, kurių kepenų funkcija normali). Asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų pažeidimas, nustatytas maždaug 2 kartus didesnis pusiausvyrinės apykaitos AUC. Farmakokinetikos duomenų pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu, maža, taigi, pozakonazolą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas, reikia vartoti atsargiai, nes dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko jų organizme gali padidėti ekspozicija.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių pozakonazolo dozių tyrimo duomenimis, nustatytas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu, kaip ir gydant kitais azolų grupės priešgrybeliniais preparatais. Toksinio tyrimo su žiurkėmis ir šunimis metu pasireiškė antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Šunims, duodant vaistinio preparato ≥ 3 mėnesių, pasireiškė neuronų fosfolipidozė, kai jų organizme sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Tokių pakitimų beždžionėms, gavusioms vaistinio preparato vienerius metus, nenustatyta. Dvylikos mėnesių neurotoksinio poveikio tyrimų su šunimis ir beždžionėmis duomenimis, centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nenustatyta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

2 metų tyrimo su žiurkėmis duomenimis, nustatyta plaučių fosfolipidozė, sukėlus alveolių išsiplėtimą ir obstrukciją. Tokie pakitimai nebūtinai atspindi galimus funkcinis pakitimus žmogui.

Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, kartotinės dozės neveikė beždžionių elektrokardiogramos, įskaitant QT ir QTc intervalų, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 4,6 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Farmakologinių saugumo tyrimų duomenimis, duodant kartotines dozes žiurkėms, echokardiografiškai širdies dekompensacijos požymių nenustatyta, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo 1,4 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Žiurkėms ir beždžionėms nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai 1,4 karto ir 4,6 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Atlikti toksinio poveikio dauginimosi funkcijai, peri- ir postnatalinei raidai tyrimai su žiurkėmis. Pozakonazolas sukėlė gyvūnų skeleto sklaidos trūkumų ir apsigimimų, distociją, pailgino veisimosi laiką, sumažino vadą ir atsivestų jauniklių gyvybingumą, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Pozakonazolas sukėlė embriotoksinį poveikį triušiams, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Manoma, kad toks poveikis dauginimosi funkcijai, kaip ir vartojant kitus azolų grupės priešgrybelinius preparatus, pasireiškė dėl su gydymu susijusio poveikio steroidogenezei.

In vitro ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pozakonazolas genotoksinio poveikio neturėjo. Kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 80
Simetikonas
Natrio benzoatas (E 211)
Natrio citratas dihidratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Glicerolis
Ksantano lipai
Skystoji gliukozė
Titano dioksidas (E 171)
Dirbtinė vyšnių skonio medžiaga, kurioje yra benzilo alkoholio ir propilenglikolio
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Nepradėtos talpyklės – 2 metai

Pradėtos talpyklės – 4 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

105 ml geriamosios suspensijos 123 ml buteliai (IV tipo gintaro spalvos stiklas), vaikų neatidaromas plastiko (polipropileno) dangtelis, matavimo šaukštelis (polistireno) su 2 žymėmis: 2,5 ml ir 5 ml.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/321/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

2005 m. spalio mėn. 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĒTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJU IŠLEIDIMA

Gamintojo, atsakingo už seriju išleidimą, pavadinimas ir adresas

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouvillle St Clair, Prancūzija

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĒTOJUI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtinai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIS (išorinė kartono dėžutė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Posaconazole SP 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra skystosios gliukozės
(žr. pakuotės lapelį).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Butelyje yra 105 ml geriamosios suspensijos
Matavimo šaukštelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą gerai pakratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Po buteliuko atidarymo praėjus keturioms savaitėms, preparato likučius atiduoti sunaikinimui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/321/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Posaconazole SP

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIS (butelio etiketė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Posaconazole SP 40 mg/ml geriamoji suspensija
pozakonazolas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename mililitre geriamosios suspensijos yra 40 mg pozakonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra skystosios gliukozės
(žr. pakuotės lapelį).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Butelyje yra 105 ml geriamosios suspensijos
Matavimo šaukštelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą gerai pakratyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
Po buteliuko atidarymo praėjus keturioms savaitėms, preparato likučius atiduoti sunaikinimui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/321/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Posaconazole SP 40 mg/ml geriamoji suspensija Pozakonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Posaconazole SP ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Posaconazole SP
3. Kaip vartoti Posaconazole SP
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Posaconazole SP
6. Kita informacija

1. KAS YRA POSACONAZOLE SP IR KAM JIS VARTOJAMAS

Posaconazole SP priklauso priešgrybelinių vaistų, vadinamų triazolais, grupei. Šiais vaistais gydomos įvairių grybelių sukeltos infekcinės ligos. Jie gali būti vartojami ir minėtų ligų profilaktikai.

Posaconazole SP naikina kai kuriuos infekcinę ligą žmonėms galinčius sukelti grybelius ar stabdo jų augimą.

Posaconazole SP gali būti gydomos šių grybelių sukeltos infekcinės ligos suaugusiesiems:

- *Aspergillus* padermės grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu arba, jei gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* padermės grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B arba, jei gydymą šiuo vaistu reikėjo nutraukti;
- Chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu arba, jei gydymą šiuo vaistu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* padermių grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių preparatų deriniu arba, jei gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Candida* grybelių sukeliama pirminės burnos ir ryklės infekcinės ligos (pienligė).

Posaconazole SP galima vartoti grybelių sukeliama infekcinės ligos profilaktikai ligoniams, kurių imuninė sistema gali būti nusilpusi dėl vaistų vartojimo ar ligos.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei Posaconazole SP medžiagai;
- jeigu vartojate tokių vaistų, kuriuose yra skalsių alkaloidų (jais gydoma migrena).
Pozakonazolas gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje, o tai gali labai pabloginti kai kurių kūno dalių kraujotaką ir sukelti audinių pažeidimą;
- jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų. Pozakonazolas gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas:
 - terfenadino (gydomos alergijos);

- astemizolo (gydomos alergijos);
 - cizaprido (gydomi skrandžio sutrikimai);
 - pimozidas (gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai);
 - halofantrinas (gydoma maliarija);
 - chinidinas (gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- jeigu vartojate simvastatiną, lovastatiną, atorvastatiną ir kai kuriuos kitus panašius medikamentus (vadinamus HMG-CoA reduktazės inhibitoriais ar statiniais), vartojamus dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

Informacijos apie kitus vaistus, kurie gali sąveikauti su Posaconazole SP, žr. skyrelį "Kitų vaistų vartojimas".

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti bet kurį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Be aukščiau išvardintų medikamentų, kurių negalima vartoti kartu su pozakonazolu dėl širdies ritmo sutrikimo rizikos, yra ir kitų medikamentų, kurių rizika ritmo sutrikimams gali būti didesnė, kai jie vartojami kartu su pozakonazolu. Prašome įsitikinti, kad savo gydytojui pasakėte apie visus Jūsų vartojamus medikamentus (receptinius ar nereceptinius).

Pasakykite gydytojui:

- jeigu kada nors buvo alerginė reakcija, vartojant kitų, azolų ar triazolų grupei priklausančių vaistų. Tai būtų ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ar vorikonazolas;
- jeigu yra ar buvo kepenų funkcijos sutrikimų. Gali reikėti atlikti specialių kraujo tyrimų Posaconazole SP vartojimo metu;
- jeigu sutrikusi inkstų funkcija arba vartojate inkstų funkciją veikiančių vaistų;
- jeigu Jūs pradėjote stipriai viduriuoti arba vemiate, nes tai gali mažinti Posaconazole SP veiksmingumą.
- jeigu kada nors Jums sakė, kad Jums yra viena iš išvardytų būklių:
 - pakitimai elektrokardiogramoje (EKG), rodantys ilgą QT intervalu vadinamą sutrikimą;
 - širdies raumens silpnumas ar širdies nepakankamumas;
 - labai lėtas širdies ritmas;
 - bet koks širdies ritmo sutrikimas;
 - bet kokie kalio, magnio ar kalcio koncentracijos kraujyje sutrikimai.

Pastaba: Posaconazole SP gali vartoti tik suaugusieji (vyresni kaip 18 metų).

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Peržiūrėkite anksčiau išvardytų vaistų, kurių negalima vartoti gydymo Posaconazole SP metu, sąrašą. Kai kuriuos kitus vaistus kartais galima vartoti kartu su Posaconazole SP, bet gali prireikti specialių atsargumo priemonių.

Kai kurie vaistai gali didinti (gali padidėti šalutinio poveikio rizika) ar mažinti (gali sumažėti veiksmingumas) pozakonazolo koncentraciją kraujyje.

Vaistai, galintys mažinti pozakonazolo koncentraciją kraujyje:

- Rifabutiną ir rifampicinas (gydomos įvairios infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį.
- Kai kurie vaistai traukuliams gydyti ar išvengti, pavyzdžiui, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas.
- Efavirezas, vartojamas ŽIV infekcijos gydymui.
- Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai, pavyzdžiui, cimetidinas, ranitidinas ar omeprazolas ir panašūs, protonų siurblio inhibitoriais vadinami vaistai.

Posaconazole SP gali didinti (gali padidėti šalutinio poveikio rizika) kai kurių kitų vaistų koncentraciją kraujyje. Tokie vaistai yra šie:

- Vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (gydomas vėžys)
- Ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos)
- Takrolimuzas ir sirolimuzas (vartojami po organų persodinimo)
- Rifabutinas (gydomos įvairios infekcinės ligos)
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru) ir nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI)
- Midazolamas, triazolamas, alprazolamas ir kai kurie panašūs, benzodiazepinai vadinami vaistai (raminamieji, raumenis atpalaiduojantys vaistai)
- Diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriai vadinami vaistai (gydomas padidėjęs kraujospūdis)
- Digoksinas (gydomas širdies nepakankamumas)
- Sulfonilšlapalo preparatai, pavyzdžiui, glipizidas (gydoma padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje).

Posaconazole SP vartojimas su maistu ir gėrimais

Kiekviena Posaconazole SP dozė turi būti vartojama su maistu arba, jeigu netoleruojate maisto, maisto papildu, siekiant sustiprinti geriamojo vaisto absorbciją. Daugiau informacijos, kaip vartoti suspensiją, pateikta 3 šio informacinio lapelio skyriuje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdama vartoti Posaconazole SP, pasakykite gydytojui, jeigu esate arba manote, kad galite būti nėščia. Prieš vartojant Posaconazole SP nėštumo metu, būtina pasitarti su gydytoju. Vaisingo amžiaus moterys gydymo Posaconazole SP metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu pastojote vartodama Posaconazole SP, nedelsdama kreipkitės gydytoją.

Vartojant Posaconazole SP, žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Duomenų, kad Posaconazole SP veikia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, nėra. Pasakykite gydytojui, jeigu jaučiate kokį nors poveikį, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, pavyzdžiui, jaučiatės mieguistas arba matote lyg per miglą.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Posaconazole SP medžiagas

5 ml Posaconazole SP suspensijos yra maždaug 1,75 g gliukozės. Šio vaisto negalima vartoti, jeigu Jums yra gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, be to nepamirškite šio gliukozės kiekio, jei dėl kokių nors priežasčių turite stebėti cukraus suvartojimą.

3. KAIP VARTOTI POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Gydytojas tikrins, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą, ir stebės Jūsų būklę, kad nustatytų, kiek laiko reikia vartoti Posaconazole SP ir ar reikia koreguoti paros dozę.

Indikacija	Dozė
Atsparios grybelių sukeltos infekcinės ligos gydymas	Gerti po 400 mg (du pilnus 5 ml šaukštus) suspensijos du kartus per parą valgant arba kartu su maisto papildu, jeigu netoleruojate maisto. Jeigu negalite valgyti ar vartoti maisto papildu, gydytojas nurodys gerti po 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) suspensijos keturis kartus per parą.
Pradinis pienligės gydymas	Pirmą gydymo dieną gerti 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) vieną kartą per parą. Kitas dienas gerti 100 mg (2,5 ml) vieną kartą per parą valgant arba kartu su maisto papildu, jeigu netoleruojate maisto.
Sunkios grybelių sukeltos	Gerti po 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) tris kartus per parą

infekcinės ligos profilaktika

valgant arba kartu su maisto papildu, jeigu netoleruojate maisto.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Pavartojus per didelę Posaconazole SP dozę

Jeigu manote, kad išgėrėte per daug vaisto, nedelsdamas kreipkitės į savo gydytoją ar sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti Posaconazole SP

Praleidus dozę, vaisto išgerkite iškart apie tai prisiminę, o toliau vartokite kaip anksčiau. Visgi, jeigu jau arti kitos dozės gėrimo laikas, išgerkite tą dozę kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Posaconazole SP, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinių poveikių, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis bent 1 iš 100 pacientų) yra:

Galvos skausmas, svaigimas, sustingimas ar spengimas ausyse

Mieguistumas

Pykinimas (pykinimas ar šleikštulys), apetito nebuvimas, skrandžio skausmas, viduriavimas, virškinimo sutrikimas, vėmimas, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas

Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimas

Išbėrimas

Silpnumas, nuovargis

Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (dėl to gali didėti infekcinės ligos rizika)

Karščiavimas

Druskų koncentracijos kraujyje sutrikimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis bent 1 iš 1 000 pacientų) yra:

Anemija, mažas trombocitais vadinamų kraujo krešėjime dalyvaujančių ląstelių kiekis, mažas kai kurių tipų leukocitų kiekis, limfmazgių padidėjimas

Alerginė reakcija

Didelė gliukozės koncentracija kraujyje

Jutimų ar judesių sutrikimai, drebulys, traukulių priepuoliai

Širdies ritmo sutrikimai, įskaitant labai dažną širdies ritmą, širdies tyrimų rodmenų sutrikimai (pvz.,

EKG, kuri rodo širdies ritmą)

Padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis

Kasos uždegimas

Kepenų uždegimas, kepenų pažeidimas, gelta (geltona odos ar akių baltymo spalva)

Inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų funkcijos nepakankamumas

Mėnesinių sutrikimas

Matymas lyg pro miglą

Plaukų slinkimas, niežulys

Burnos išopėjimas

Drebulys, bendras negalavimas ir silpnumas

Išplitęs kūno skausmas, įskaitant raumenų ir sąnarių skausmą, nugaros skausmą

Skysčių susilaikymas, pakitusi vaisto koncentracija.

Retas šalutinis poveikis (pasireiškiantis bent 1 iš 10 000 pacientų) yra:

Pneumonija ir kitos plaučių ligos

Visų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, kraujo krešėjimo sutrikimas, kraujavimas

Sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi

Bloga antinksčių funkcija

Smegenų funkcijos pokyčiai, apalpimas

Staigūs elgesio pokyčiai, sunkumai galvojant ar kalbant

Skausmas, silpnumas, rankų ar kojų tirpulis ar dilgčiojimas

Depresija

Dvejinimasis akyse, neaiškios ar tamsios dėmės regėjimo lauke
Klausos sutrikimas
Širdies nepakankamumas arba priepuolis, širdies ritmo sutrikimai
Insultas, krešuliai smegenyse, galūnėse arba plaučiuose
Kraujavimas iš žarnyno
Kepenų uždegimas arba nepakankamumas, retai pasibaigiantis mirtimi
Kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas
Pūslinis išbėrimas, platus tamsiai raudonos spalvos odos spalvos pokytis dėl kraujavimo į giliuosius odos sluoksnius
Inkstų uždegimas
Krūtų skausmas
Veido ir liežuvio patinimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI POSACONAZOLE SP

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Negalima užšaldyti.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Posaconazole SP vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Jeigu praėjus keturioms savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą atidarėte butelį, jame dar liko suspensijos, jos vartoti nebegalima. Gražinkite butelį su suspensijos likučiais į vaistinę.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Posaconazole SP sudėtis

- Veiklioji Posaconazole SP geriamosios suspensijos medžiaga - pozakonazolas. Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 40 miligramų pozakonazolo.
- Pagalbinės suspensijos medžiagos: polisorbatas 80, simetikonas, natrio benzoatas (E 211), natrio citratas dihidratas, citrinų rūgšties monohidratas, glicerolis, ksantano lipai, skystoji gliukozė, titano dioksidas (E 171), dirbtinė vyšnių skonio medžiaga, kurioje yra benzilo alkoholio bei propilenglikolio, ir išgrynintas vanduo.

Posaconazole SP išvaizda ir kiekis pakuotėje

Posaconazole SP yra baltos spalvos, vyšnių skonio geriamoji suspensija, kuri tiekama po 105 ml gintaro spalvos stiklo buteliuose. Kartu su buteliais tiekiami matavimo šaukštai, kuriais galima dozuoti po 2,5 ir 5 ml geriamosios suspensijos.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxémburg

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Km. 36, Ctra. Nacional 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 58 - 401
Rīga LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

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

Šis paknotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-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