

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir 40 mg posakonazola (posaconazolum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta suspensija

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Posaconazole SP indicēts lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanā pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 5.1):

- invazīva aspergiloze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B vai itraconazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- fusarioze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromoblastomikoze un micetoma pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar itraconazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itraconazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kas nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itraconazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- orofaringeālas kandidozes gadījumā: par pirmās kārtas terapiju slimniekiem, kam ir smaga slimība vai imūndeficīts, ja paredzams, ka lokālā terapija būs mazefektīva.

Refraktivitāte tiek definēta kā infekcijas progresēšana vai neveiksmīga ārstēšana pēc vismaz 7 dienu efektīvas pretsēnīšu terapijas terapeitiskās devās.

Posaconazole SP indicēts arī pret posakonazolu jutīgu invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei šādiem pacientiem:

- pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS), kas saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kura, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju un radīs augstu invazīvas sēnīšinfekcijas risku;
- asinsrades cilmsūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju augstā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku profilaksei un kam ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu uzsākt drīkst ārsts, kam ir pieredze sēnīšinfekciju ārstēšanā vai augsta riska pacientu uzturošā aprūpē, kam posakonazols indicēts profilaktiskam nolūkam.

Ieteicamā deva norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva atkarībā no indikācijas

Indikācija	Deva un terapijas ilgums
Rezistentā invazīva sēnīšinfekcija (ISI)/Nepanesoši pacienti ar ISI	Pa 400 mg (10 ml) divas reizes dienā. Pacientiem, kas nepanes maltīti vai uztura bagātinātāju, Posaconazole SP jāieņem pa 200 mg (5 ml) četras reizes dienā. Terapijas ilgums atkarīgs no slimības smaguma pakāpes, atveseļošanās no imūnsupresijas un klīniskās atbildreakcijas.
Orofaringeāla kandidoze	Piesātinošā deva 200 mg (5 ml) vienu reizi dienā pirmā dienā, tad pa 100 mg (2,5 ml) vienu reizi dienā 13 dienas. Katra Posaconazole SP deva jālieto ēdienreizes laikā vai kopā ar uzturu aizstājējiem pacientiem, kas nepanes uzturu, lai uzlabotu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas un nodrošinātu nepieciešamo koncentrāciju.
Invazīvu sēnīšinfekciju profilakse	Pa 200 mg (5 ml) trīs reizes dienā. Katra Posaconazole SP deva jālieto ēdienreizes laikā vai kopā ar uzturu aizstājējiem pacientiem, kas nepanes uzturu, lai uzlabotu uzsūkšanos pēc perorālas lietošanas un nodrošinātu nepieciešamo koncentrāciju. Terapijas ilgums atkarīgs no neitropēnijas atveseļošanās vai imūnsupresijas. Pacientiem ar akūtu mielogēnu leukēmiju vai mielodisplastiskiem sindromiem profilakse ar Posaconazole SP jāsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākšanās un jāturpina 7 dienas pēc neitrofilo leukocītu skaita palielināšanās virs 500 šūnām uz mm ³ .

Nav pietiekami daudz farmakokinētikas datu par pacientiem ar smagiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem (piemēram, smagu caureju). Pacienti ar smagu caureju vai vemšanu rūpīgi jāpārbauda iespējamu sēnīšinfekciju noteikšanai.

Suspensija iekšķīgai lietošanai pirms lietošanas labi jāsakrata.

Lietošana nieru darbības traucējumu gadījumā: nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs posakonazola farmakokinētiku, un devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt apakšpunktu 5.2).

Lietošana aknu darbības traucējumu gadījumā: ir maz farmakokinētikas datu par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tāpēc nevar sniegt ieteikumus par devas pielāgošanu. Nelielajam pētilto subjektu skaitam, kuriem bija aknu darbības traucējumi, novēroja kopējās iedarbības pastiprināšanos un pusperioda palielināšanos līdz ar aknu funkcijas pavājināšanos (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Lietošana bērniem: lietošanas drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noskaidrota. Tāpēc posakonazolu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem. (skatīt apakšpunktus 5.1 un 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (skatīt apakšpunktu 4.5).

Lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoziņu, halofantrīnu vai hinidīnu, jo tas var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, kā arī retos gadījumos novēro *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5).

Lietošana vienlaikus ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem simvastatīnu, lovastatīnu un atorvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība: nav informācijas par krustoto jutību starp posakonazolu un citiem azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem. Jāievēro piesardzība, ordinējot Posaconazole SP pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret citiem azoliem.

Aknu toksicitāte: Klīniskos pētījumos posakonazola terapijas laikā tika ziņots par aknu blakusparādībām (piemēram, vieglu līdz vidēji smagu ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas palielināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti parasti bija pārejoši pēc terapijas pārtraukšanas un dažos gadījumos tie normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos pacientiem ar smagām slimībām (piemēram, hematoloģisku ļaundabīgu slimību) posakonazola terapijas laikā tika ziņots par smagākām aknu blakusparādībām, tostarp holestāzi vai aknu mazspēju.

Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem pagarinātais eliminācijas pusperiods var izraisīt pastiprinātu kopējo iedarbību.

Aknu darbības kontrole: pacienti, kuriem Posaconazole SP terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu novirzes, regulāri jākontrolē, vai neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāapsver Posaconazole SP lietošanas pārtraukšana.

QTc intervāla pagarināšanās: dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Posaconazole SP nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti, un zināms, ka tie pagarina QTc intervālu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.5). Posaconazole SP uzmanīgi lietojams pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,
- sinusa bradikardija,
- simptomātiskas aritmijas,
- vienlaikus tiek lietotas zāles, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu (savādākas zāles, nekā tika minētas apakšpunktā 4.3).

Pirms posakonazola terapijas sākšanas un tās laikā jākontrolē un pēc nepieciešamības jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi, īpaši kas saistīti ar kālija, magnija vai kalcija līmeni.

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to vajadzētu lietot tikai īpašos apstākļos ja vienlaicīgi lieto arī citus medikamentus, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (skatīt apakšpunktu 4.5).

Rifabufīns: jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam nepārsniedz risku (skatīt apakšpunktu 4.5).

Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabufīns), noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons), efavirenzs un cimetidīns: lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt apakšpunktu 4.5).

Šo zāļu sastāvā ir aptuveni 1,75 g glikozes uz 5 ml suspensijas. Pacienti ar glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz posakonazolu:

Posakonazols tiek metabolizēts UDP glikuronidācijā (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts p-glikoproteīna (P-gp) izkļūšanai *in vitro*. Tāpēc šī klīrensa ceļa inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, kvinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u.c.) vai induktori (piemēram, rifampicīns, rifabufīns, daži pretkrampju līdzekļi u.c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

Rifabutīns (300 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola C_{\max} (maksimālo koncentrāciju plazmā) un AUC (laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes) par attiecīgi 57 % un 51 %. No vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna un līdzīgu induktoru (piemēram, rifampicīna) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Skatīt arī tālāk attiecīgo informāciju par posakonazola ietekmi uz rifabutīna koncentrāciju plazmā.

Efavirens (pa 400 mg vienu reizi dienā) mazināja posakonazola C_{\max} un AUC atbilstoši par 45 % un 50 %. Jāvairās no posakonazola un efavirensa lietošanas vienlaikus, izņemot gadījumus, kad lietošanas sniegtais ieguvums ir lielāks nekā pacientam radītais risks.

Fenitoīns (200 mg reizi dienā) pazemināja posakonazola C_{\max} un AUC par attiecīgi 41 % un 50 %. No vienlaicīgas posakonazola un un fenitoīna un līdzīgu induktoru (piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla, primidona) lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

H₂ receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori: posakonazola koncentrācija plazmā (C_{\max} un AUC) samazinājās par 39 %, kad posakonazolu lietoja kopā ar cimetidīnu (400 mg divreiz dienā), jo mazinājās uzsūkšanās, iespējams, sekundāri samazinātajai kuņģa skābes produkcijai. No vienlaicīgas posakonazola un cimetidīna lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Citu H₂ receptoru antagonistu (piem. famotidīna, ranitidīna) un protona sūkņa inhibitoru (piem. omeprazola) ietekme, kas var samazināt kuņģa skābumu uz dažām stundām un posakonazola līmeni plazmā nav pētīta, bet ir novērota biopieejamības samazināšanās, tāpēc būtu jāizvairās no to vienlaicīgas lietošanas, ja vien tas ir iespējams.

Posakonazola ietekme uz citām zālēm:

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaikus ar CYP3A4 substrātiem var izraisīt pastiprinātu CYP3A4 substrātu iedarbību, par ko liecina zemāk raksturotā ietekme uz takrolīmu, sirolīmu, atazanavīru un midazolāmu. Ir jāievēro piesardzība lietojot vienlaicīgi intravenozi posakonazolu ar CYP3A4 substrātu un varbūt nepieciešamība samazināt CYP3A4 substrāta devu. Ja posakonazols tiek lietots vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamo CYP3A4 substrātu, un kuram palielinās koncentrācija plazmā, tad var būt sagaidāmas nevēlamas blakusparādības, CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai blakusparādību rašanās ir cieši jāuzrauga un pēc vajadzības jāpielāgo deva. Vairākos mijiedarbības pētījumos piedalījās veseli brīvprātīgie, kuriem posakonazola iedarbība ir spēcīgāka nekā pacientiem, kam ievadīta tāda pati deva. Pacientiem posakonazola ietekme uz CYP3A4 substrātiem var būt nedaudz vājāka nekā veseliem brīvprātīgiem, un sagaidāms, ka dažādiem pacientiem tā atšķiras, jo atšķiras posakonazola iedarbība. Posakonazola ietekme uz vienlaikus lietotu CYP3A4 substrātu līmeni plazmā var atšķirties arī vienam pacientam, ja vien posakonazols netiek lietots stingri standartizēti kopā ar pārtiku, jo pārtikai ir liela ietekme uz posakonazola iedarbību (skatīt apakšpunktu 5.2).

Terfenadīns, astemizols, cisaprīds, pimoziāds, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti):

Posakonazola un terfenadīna, astemizola, cisaprīda, pimoziāda, halofantrīna vai hinidīna lietošana vienlaikus ir kontrindicēta. Vienlaicīga lietošana var izraisīt šo zāļu koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un QTc intervāla pagarināšanos, un retos gadījumos *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktu 4.3).

Melnā rudzu grauda alkaloīdi: Posakonazols var palielināt melnā rudzu grauda alkaloīdu (ergotamīna un dihidroergotamīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt ergotismu. Posakonazola un melnā rudzu grauda alkaloīdu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns): posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 palīdzību, līmeni plazmā. Ārstēšanās laikā ar posakonazolu, ārstēšanu ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem vajag pārtraukt, jo to paaugstinātais līmenis bijis saistīts ar rabdomiolīzi (skatīt apakšpunktu 4.3).

Kapmirtes alkaloīdi: posakonazols var paaugstināt kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīna un vinblastīna) koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt neirotoksicitāti. Tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas posakonazola un kapmirtes alkaloīdu lietošanas, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. Ja šīs zāles tiek lietotas vienlaikus, vēlams apsvērt kapmirtes alkaloīdu devas pielāgošanas nepieciešamību.

Rifabutīns: posakonazols paaugstināja rifabutīna C_{max} un AUC par attiecīgi 31 % un 72 %. Jāizvairās no vienlaicīgas posakonazola un rifabutīna lietošanas, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku. (skatīt arī iepriekš minēto par posakonazola ietekmi uz rifabutīna līmeni plazmā). Ja šīs zāles lieto vienlaikus, ieteicams rūpīgi kontrolēt pilnu asinsainu un ar paaugstināto rifabutīna līmeni saistītās blakusparādības (piemēram, uveītu).

Ciklosporīns: pacientiem ar pārstādītu sirdi, kas saņēma stabilas ciklosporīna devas, posakonazols pa 200 mg vienu reizi dienā paaugstināja ciklosporīna koncentrāciju, izraisot nepieciešamību samazināt devu. Klīniskās efektivitātes pētījumos novēroja gadījumus, kad asinīs bija paaugstināts ciklosporīna līmenis, kas izraisīja nopietnas blakusparādības, tostarp nefrotoksiskumu un vienu letālu leikoencefalopātijas gadījumu. Sākot posakonazola terapiju pacientiem, kas jau saņem ciklosporīnu, ciklosporīna deva ir jāmazina (piemēram, līdz aptuveni trīs ceturtdaļām sākotnējās devas). Vēlāk, vienlaicīgas terapijas laikā, kā arī pārtraucot posakonazola terapiju, ciklosporīna līmenis asinīs uzmanīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jākorģē tā deva.

Takrolīms: posakonazols paaugstināja takrolīma C_{max} un AUC (0,05 mg/kg ķermeņa masas reizes deva) par attiecīgi 121 % un 358 %. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kas izraisīja hospitalizāciju un/vai nepieciešamību pārtraukt posakonazola lietošanu. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu pacientiem, kas jau saņem takrolīmu, ieteicams takrolīma devu samazināt (piemēram, par vienu trešdaļu no patreizējās devas). Pēc tam ļoti rūpīgi ir jāveic takrolīma līmeņa kontrole asinīs vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz ārstēšanas pārtraukšanai ar posakonazolu, un ja nepieciešams, jāpielāgo attiecīga takrolīma deva.

Sirolīms: atkārtota perorālu posakonazola devu (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) lietošana veseliem cilvēkiem palielināja sirolīma (vienas 2 mg devas) C_{max} un AUC atbilstoši vidēji 6,7 un 8,9 reizes (intervāls 3,1 līdz 17,5 reizes). Posakonazola ietekme uz sirolīmu pacientiem nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola iedarbība pacientiem atšķiras. Posakonazola lietošana vienlaikus ar sirolīmu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāvairās. Ja no lietošanas vienlaikus nav iespējams izvairīties, posakonazola terapijas sākšanas laikā ieteicams sirolīma devu krietni mazināt un bieži jāuzrauga zemākā sirolīma koncentrācija asinīs. Sirolīma koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaikus terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolīma deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolīma minimālo koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaikus ar posakonazolu, mainās. Tādējādi sirolīma minimālā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt minimālās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem raksturlielumiem un audu biopsijas rezultātiem.

HIV proteāzes inhibitori: tā kā HIV proteāzes inhibitori ir CYP3A4 substrāti, sagaidāms, ka posakonazola lietošana palielinās šo pretretrovīrusu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc posakonazola lietošanas iekšķīgi (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru (pa 300 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra C_{max} un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 2,6 un 3,7 reizes (intervāls 1,2 līdz 26 reizes). Pēc posakonazola lietošanas iekšķīgi (pa 400 mg divas reizes dienā) vienlaikus ar atazanavīru un ritonavīru (pa 300/100 mg vienu reizi dienā) 7 dienas veseliem cilvēkiem atazanavīra C_{max} un AUC palielinājās atbilstoši vidēji 1,5 un 2,5 reizes (intervāls 0,9 līdz 4,1 reizes). Posakonazola pievienošana terapijai ar atazanavīru vai atazanavīra un ritonavīra kombināciju tika saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos plazmā. Vienlaikus ar posakonazolu lietojot pretretrovīrusu līdzekļus, kas ir CYP3A4 substrāti, ieteicama bieža blakusparādību un ar pretretrovīrusu līdzekļiem saistītas toksicitātes uzraudzība.

Midazolāms un citi benzodiazepīni, kas metabolizējas ar CYP3A4: pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazols (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja i.v. midazolāma (0,5 mg/kg) iedarbību (AUC) par 83 %. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atkārtota posakonazola devu lietošana perorāli (pa 200 mg divas reizes dienā 7 dienas) palielināja i.v. midazolāma (viena 0,4 mg deva) C_{max} un AUC atbilstoši vidēji 1,3 un 4,6 reizes (intervāls 1,7 līdz 6,4 reizes); posakonazols pa 400 mg divas reizes dienā 7 dienas palielināja i.v. midazolāma C_{max} un AUC atbilstoši vidēji 1,6 un 6,2 reizes (intervāls 1,6 līdz 7,6 reizes). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva) C_{max} un AUC atbilstoši 2,2 un 4,5 reizes. Bez tam vienlaikus lietošanas laikā posakonazols iekšķīgi (pa 200 mg vai 400 mg) palielināja midazolāma vidējo terminālo noārdīšanās pusperiodu no aptuveni 3 - 4 stundām līdz 8-10 stundām.

Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaikus ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams pielāgot devas.

Kalcija kanālu blokatori, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns): lietojot vienlaikus ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās blakusparādības un toksicitāti. Var būt nepieciešama kalcija kanālu blokatoru devas pielāgošana.

Digoksīns: citu azolu lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu digoksīna līmeni. Tādēļ posakonazols var paaugstināt digoksīna koncentrāciju plazmā un sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar posakonazolu, jākontrolē digoksīna līmenis.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: glipizīdu lietojot vienlaikus ar posakonazolu, dažiem veseliem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekami daudz informācijas par posakonazola lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav skaidri izteikti lielāks nekā risks auglim.

Posakonazols izdalās žurku mātes pienā (skatīt apakšpunktu 5.3). Posakonazola izdalīšanās mātes pienā cilvēkam nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, zīdīšana ir jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērotu posakonazola ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Posakonazola drošība ir novērtēta > 2 400 pacientiem un veseliem brīvprātīgiem, kas iesaistīti klīniskos pētījumos un ņemot vērā pāreģistrācijas pieredzi. Visbiežāk novērotās būtiskās blakusparādības ir slikta dūša, vemšana, caureja, palielināta ķermeņa temperatūra un palielināts bilirubīna līmenis.

2. tabula. Ar terapiju saistītās blakusparādības (TRAE) pēc orgānu sistēmas un biežuma <i>Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	neitropēnija trombocitopēnija, leikopēnija, anēmija, eozinofīlija, limfadenopātija hemolītiskais urēmiskais sindroms, trombotiskā trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, koagulopātija, hemorāģija
Imūnās sistēmas traucējumi Retāk: Reti:	alerģiska reakcija paaugstinātas jutības reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi Reti:	virsnieru mazspēja, samazināts gónadotropīnu daudzums asinīs
Vielmaiņas un uztures traucējumi Bieži: Retāk:	elektrolītu līdzsvara traucējumi, anoreksija hiperglikēmija
Psihiskie traucējumi Reti:	psihiskie traucējumi, depresija
Nervu sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes krampji, neiropātija, hipoestēzija, trīce cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifēra neiropātija, sinkope
Acu bojājumi Retāk: Reti:	redzes mīglošanās diplopija, skotoma
Auss un labirinta bojājumi Reti:	dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi Retāk: Reti:	garš QT sindroms ^s , patoloģiska elektrokardiogramma, sirdsklauves torsade de pointes, pēkšņa nāve, kambaru tahikardija, sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja, miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi Retāk: Reti:	hipertensija, hipotensija plaušu embolisms, dziļo vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Reti:	pulmonāla hipertensija, intersticiāla pneimonija, pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	vemšana, slikta dūša, vēdersāpes, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms pankreatīts kuņģa-zarnu trakta hemorāģija, zarnu aizsprostojums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	

Bieži:	palielināti aknu darbības testu rezultāti (paaugstināts ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis)
Retāk:	hepatocelulārs bojājums*, hepatīts, dzelte, hepatomegālija
Reti:	aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, holestāze, hepatosplenomegālija, aknu jutība, asterikse
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	izsitumi
Retāk:	čūlas mutē, alopēcija
Reti:	Sīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk:	muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna daudzums asinīs
Reti:	nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	menstruāli traucējumi
Reti:	sāpes krūtīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži:	drudzis, astēnija, nespēks
Retāk:	tūska, sāpes, drebuļi, vājums
Reti:	mēles tūska, sejas tūska
Izmeklējumi	
Retāk:	izmainīts zāļu līmenis

§ Skatīt apakšpunktu 4.4

* Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma līdz 1 600 mg posakonazola dienas devas, nenovēroja savādākas blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kas lietoja mazākas devas. Vienam pacientam tika konstatēta nejauša pārdozēšana – viņš bija lietojis 1 200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02A.C04

Darbības mehānisms

Posakonazols nomāc enzīmu lanosterola 14 α -demetilāzi (CYP51), kas katalizē nozīmīgu etapu ergosterola biosintēzē.

Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* ģintīm (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida species*

(*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* un *Fusarium* ģintīm, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr patreiz ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Rezistence

Atklāti klīniskie izolāti ar pavājinātu jutību pret posakonazolu. Galvenais rezistences mehānisms ir aizstāšanas pārņemšana mērķa proteīnā CYP51.

Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

Kombinētas pretsēnīšu terapijas izmantošanai nevajadzētu samazināt ne posakonazola, ne citu zāļu efektivitāti. Tomēr pašlaik nav klīnisku pierādījumu, ka kombinēta terapija sniegtu papildu ieguvumus.

Farmakokinētiskas / Farmakodinamiskas sakarības:

Novērota sakarība starp kopējo preparāta iedarbību, kas dalīta ar MIK (AUC/MIK), un klīnisko iznākumu. Kritiskā attiecība indivīdiem ar *Aspergillus* infekciju bija ~200. Īpaši svarīgi ir mēģināt pārliecināties, ka ar *Aspergillus* inficētiem pacientiem ir sasniegts maksimālais līmenis plazmā (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2 par devu lietošanas ieteikumiem un uztura ietekmi uz uzsūkšanos).

Klīniskā pieredze

Invazīva aspergiloze

Iekšējīga posakonazola lietošana 800 mg dienā dalītās devās tika vērtēta nesalīdzinošā glābjošas terapijas pētījumā invazīvas aspergilozes ārstēšanā pacientiem ar slimību, kas nepakļāvās ārstēšanai ar amfotericīnu B (tostarp liposomu zāļu formām) vai itrakonazolu, kā arī pacientiem, kuri nepanesa šīs zāles. Klīniskie rezultāti tika salīdzināti ar tādu ārēju kontrolgrupu, kas tika atvasināta no medicīnisku protokolu retrospektīviem ierakstiem. Ārējā kontrolgrupā ietilpa 86 pacienti, kas tika ārstēti ar pieejamo terapiju (kā iepriekšminēta) gandrīz vienlaikus un tajos pašos centros kā pacienti, kas tika ārstēti ar posakonazolu. Vairums aspergilozes gadījumu tika uzskatīti par refraktāriem pret iepriekšējo terapiju gan posakonazola grupā (88 %), gan ārējā kontrolgrupā (79 %).

Kā redzams 3. tabulā, veiksmīgu atbildreakciju (pilnīga vai daļēja izzušana) ārstēšanas beigās novēroja 42 % ar posakonazolu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 26 % ārējā grupā. Tomēr šis nebija paredzams, randomizēti kontrolēts pētījums un tāpēc visi salīdzinājumi ar ārējo kontrolgrupu var tikt novērtēti ar piesardzību.

3. tabula. Kopējā posakonazola efektivitāte invazīvas aspergilozes ārstēšanas beigās salīdzinājumā ar ārējo kontrolgrupu

	Posakonazols	Ārējā kontrolgrupa
Kopējā atbildreakcija	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Veiksmīga terapija pa ģintīm		
Viss mikoloģiski apstiprināts <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.: 11 no 24 pacientiem, kam bija pierādīta vai iespējama fuzarioze, tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazolu pa 800 mg dienā dalītās devās vidēji 124 dienas un līdz pat 212 dienām. Starp astoņpadsmit pacientiem, kas nebija intoleranti vai infekcijas refraktāri pret amfotericīnu B vai itrakonazolu, septiņi pacienti tika klasificēti ar atbildes reakciju.

¹ Arī citas retāk sastopamas ģintis vai nezināmas ģintis

Hromoblastomikoze/Micetoma: 9 no 11 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti ar posakonazolu pa 800 mg dienā dalītās devās vidēji 268 dienas un līdz pat 377 dienām. Pieciem no šiem pacientiem bija hromoblastomikoze, ko izraisīja *Fonsecaea pedrosoi*, un 4 bija micetoma, pārsvarā *Madurella* ģinšu izraisīta.

Kokcidiodomikoze: 11 no 16 pacientiem tika veiksmīgi ārstēti (pilnīga vai daļēja visu pazīmju simptomu, kas bija sākotnēji, izzušana ārstēšanas beigās) ar posakonazolu pa 800 mg dienā dalītās devās vidēji 296 dienas un līdz pat 460 dienām.

Pret azoliem jutīgas orofaringeālas kandidozes (OFK) ārstēšana

Tika veikts nejaušināts, vērtējam slēpts, kontrolēts pētījums, kurā piedalījās HIV inficēti pacienti ar pret azoliem jutīgu orofaringeālu kandidozi (sākot pētījumu, vairumam pacientu bija izolēta *C. albicans*). Primārais efektivitātes galarezultāts bija klīniskas veiksmes rādītājs (definēts kā izārstēšanās vai uzlabojums) pēc 14 terapijas dienām. Pacienti saņēma perorālu posakonazola vai flukonazola suspensiju (gan posakonazols, gan flukonazols tika ordinēts pa 100 mg divas reizes dienā 1 dienu, kam sekoja lietošana pa 100 mg vienu reizi dienā 13 dienas).

Šai pētījumā konstatētās klīniskās reakcijas attēlotas 4. tabulā.

Tika konstatēts, ka 14. ārstēšanas dienā, kā arī 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām posakonazols klīniskās veiksmes ziņā nav mazāk efektīvs par flukonazolu.

4. tabula. Klīniskās veiksmes orofaringeālas kandidozes slimniekiem

Galarezultāts	Posakonazols	Flukonazols
Klīniskās veiksmes rādītājs 14. terapijas dienā	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klīniskās veiksmes rādītājs 4 nedēļas pēc terapijas beigām	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klīniskās veiksmes rādītājs tika definēts šādi – par klīnisku veiksmi (izārstēšanās vai uzlabojums) atzītu gadījumu skaita dalījums ar kopējo analīzei pieejamo gadījumu skaitu.

Invazīvas sēnīšinfekcijas (ISI) profilakse (316. un 1899. pētījums)

Divi nejaušināti, kontrolēti profilakses klīniskie pētījumi tika veikti ar pacientiem, kam bija augsts invazīvas sēnīšinfekcijas rašanās risks.

316. pētījums bija nejaušināts, dubultmaskēts klīniskais pētījums, kurā tika salīdzināta perorālas posakonazola suspensijas (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola kapsulu (pa 400 mg reizi dienā) efektivitāte alogēniska ACŠT recipientiem ar transplantāta reakciju pret saimnieku (TRPS). Primārās efektivitātes galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 16 nedēļas pēc nejaušināšanas, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa. Galvenais sekundārais galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI ārstēšanas laikā (no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai + 7 dienas). Vairumam (377/600, [63 %]) pētījumā iekļauto pacientu pētījuma sākumā bija 2. vai 3. pakāpes akūta vai hroniska ekstensīva (195/600, [32,5 %]) TRPS. Vidējais terapijas ilgums bija 80 dienas posakonazolam un 77 dienas flukonazolam.

1899. pētījums bija nejaušināts, vērtējam slēpts pētījums, kurā tika salīdzināta perorālas posakonazola suspensijas (pa 200 mg trīs reizes dienā) un flukonazola suspensijas (pa 400 mg vienu reizi dienā) vai iekšķīgi lietota itrakonazola šķīduma (pa 200 mg divas reizes dienā) efektivitāti neitropēniskiem pacientiem, kas saņēma citotoksisku ķīmijterapiju akūtas mieloleikozes vai mielodisplastisku sindromu ārstēšanai. Primārais efektivitātes galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI, ko noteica neatkarīga, slēpta ārēju ekspertu grupa ārstēšanas perioda laikā. Galvenais sekundārais galarezultāts bija saslimstība ar pierādītu/iespējamu ISI 100 dienas pēc nejaušināšanas. Biežākā izraisošā slimība (435/602, [72 %]) bija tikko diagnosticēta akūta mielogēna leikēmija. Vidējais terapijas ilgums bija 29 dienas posakonazolam un 25 dienas flukonazolam/itrakonazolam.

Abos profilakses pētījumos aspergiloze bija biežākā novērotā infekcija. Skatīt 5. un 6. tabulu par abu pētījumu rezultātiem. Pacientiem, kas profilaktiski saņēma posakonazolu, tika novērotas retākas *Aspergillus* infekcijas, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem.

5. tabula. Invazīvas sēnīšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti.

Pētījums	Posakonazols	Kontrole ^a	P vērtība
Pacienti ar pierādītu/iespējamu ISI (%)			
Ārstēšanas laikā^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Noteiktā laikposmā^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz 100 dienām pēc nejausināšanas; 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejausināti

e: Visi ārstētie

6. tabula. Invazīvas sēnīšinfekcijas profilakses klīnisko pētījumu rezultāti.

Pētījums	Posakonazols	Kontrole ^a	
Pacienti ar pierādītu/iespējamu Aspergillozi (%)			
Ārstēšanas laikā^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Noteiktā laikposmā^c			
1899 ^d	4 /304 (1)	26 /298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = flukonazols; ITZ = itrakonazols; POS = posakonazols.

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

b: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz pēdējai pētījuma zāļu devai plus 7 dienas, 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai plus 7 dienas.

c: 1899. pētījumā tas bija laikposms no nejausināšanas līdz 100 dienām pēc nejausināšanas; 316. pētījumā tas bija laikposms no pētījumā iekļaušanas dienas līdz 111 dienām pēc iekļaušanas pētījumā.

d: Visi nejausināti

e: Visi ārstētie

1899. pētījumā tika konstatēta nozīmīga visu cēloņu izraisītas mirstības mazināšanās posakonazola grupā [POS 49/304 (16%), salīdzinot ar FLU/ITZ 67/298 (22%); $p=0,048$]. Balstoties uz Kaplan-Meiera aplēsēm, izdzīvošanas varbūtība līdz 100. dienai pēc nejausināšanas posakonazola recipientiem bija nozīmīgi lielāka; šī labvēlīgā ietekme uz izdzīvošanu tika demonstrēta, analizējot gan visus nāves cēloņus ($P=0,0354$), gan ISI izraisītu nāvi ($P=0,0209$).

316. pētījumā kopējā mirstība bija līdzīga (POS, 25%; FLU, 28%); taču, salīdzinot ar FLU grupu (12/299; $P=0,0413$), ISI izraisītas nāves īpatsvars POS grupā (4/301) bija krietni mazāks.

Lietošana bērnu vecuma pacientiem

Invazīvas sēnīšinfekcijas pētījumā sešpadsmit 8 - 17 gadus veci pacienti tika ārstēti ar 800 mg posakonazola dienā. Balstoties uz pieejamiem datiem par šiem 16 bērnu vecuma pacientiem, posakonazola drošuma īpašības ir līdzīgas ≥ 18 gadus veciem pacientiem.

Bez tam divpadsmit 13 - 17 gadus veci pacienti saņēma pa 600 mg posakonazola dienā invazīvas sēnīšinfekcijas profilaksei (316. un 1899. pētījums). Drošuma īpašības šiem pacientiem, kas bija jaunāki par 18 gadiem, bija līdzīgas pieaugušajiem konstatētām drošuma īpašībām. Pamatojoties uz datiem par līdzekļa farmakokinētiku 10 no šiem pediatrikiem pacientiem, farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas ≥ 18 gadus veciem pacientiem.

Lietošanas drošība un efektivitāte bērnu vecuma pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav noskaidrota.

Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) tika iegūti daudzkārtēji, laikā saskaņoti EKG pieraksti 12 stundu periodā no 173 veseliem vīriešu un sieviešu kārtas brīvprātīgajiem 18 – 85 gadu vecumā. Netika novērotas nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (Fridericia) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Posakonazols uzsūcas ar vidējo t_{max} 3 stundām (paēduši pacienti). Posakonazola farmakokinētika pēc atsevišķas vai vairākkārtēju devu (līdz 800 mg) lietošanas, lietojot zāles kopā ar treknu maltīti, ir lineāra. Lietojot par 800 mg lielākas dienas devas pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, netika novērota tālāka kopējās iedarbības palielināšanās. Diētas laikā AUC līmenis palielinājās mazāk nekā attiecīgi devai virs 200 mg. Veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā kopējās dienas devas (800 mg) dalīšana pa 200 mg četras reizes dienā, salīdzinot ar 400 mg, lietotiem divreiz dienā, 48 stundu laikā palielināja posakonazola kopējo iedarbību par 58 %.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos veseliem brīvprātīgajiem

Posakonazola AUC ir aptuveni 2,6 reizes lielāks, lietojot kopā ar liesu maltīti vai uztura bagātinātāju (14 gramu tauku) un 4 reizes lielāks, lietojot kopā ar treknu maltīti (~ 50 gramu tauku), salīdzinot ar stāvokli tukšā dūšā. Posakonazols jālieto kopā ar uzturu vai uztura bagātinātāju (skatīt apakšpunktu 4.2).

Izplatīšanās

Posakonazols uzsūcas lēni un tiek lēni izvadīts ar lielu šķīstamā izkliedes tilpumu (1 774 litri), tas ir stipri saistīts ar olbaltumiem (> 98 %), galvenokārt ar seruma albumīnu.

Metabolisms

Posakonazolam nav neviena nozīmīga cirkulējoša metabolīta, un tā koncentrāciju nevarētu ietekmēt CYP450 enzīmu inhibitori. No cirkulējošiem metabolītiem vairums ir posakonazola glikuronīda savienojumi, atklāts tikai neliels daudzums oksidatīvu (CYP450 mediētu) metabolītu. Urīnā un izkārnījumos izvadītie metabolīti ir aptuveni 17 % no ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas.

Ekskrēcija

Posakonazols tiek lēni izvadīts ar vidējo 35 stundu pusperiodu ($t_{1/2}$) (robežās no 20 līdz 66 stundām). Pēc ^{14}C -posakonazola ievadīšanas radioaktivitāti konstatēja pārsvarā izkārnījumos (77 % radioaktīvi iezīmētās devas), galvenā sastāvdaļa bija sākotnējā viela (66 % radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, urīnā tiek izvadīti 14 % no radioaktīvi iezīmētās devas (< 0,2 % no radioaktīvi iezīmētās devas ir sākotnējā viela). Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc 7 - 10 dienu atkārtotas lietošanas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Bērni (< 18 gadiem)

Pēc 800 mg posakonazola lietošanas dienā dalītās devās pie invazīvas sēnīšinfekcijas ārstēšanas, vidējā minimālā koncentrācija plazmā 12 pacientiem 8 – 17 gadu vecumā (776 ng/ml) bija līdzīga koncentrācijai 194 pacientiem 18 – 64 gadu vecumā (817 ng/ml). Nav farmakokinētikas datu bērnu vecuma pacientiem, kas jaunāki par 8 gadiem. Profilakses pētījumos vidējā desmit pusaudžu (13 -

17 gadus veciem) līdzsvara posakonazola vidējā koncentrācija (C_{av}) bija līdzīga pieaugušiem (≥ 18 gadus veciem) konstatētai C_{av} .

Dzimums

Posakonazola farmakokinētika ir līdzīga vīriešiem un sievietēm.

Gados veci cilvēki (≥ 65 gadiem)

Gados veciem subjektiem (24 subjektiem ≥ 65 gadu vecumā) salīdzinājumā ar gados jaunākiem subjektiem (24 subjektiem 18 – 45 gadu vecumā) novēroja C_{max} (26 %) un AUC (29 %) palielināšanos. Tomēr posakonazola drošības raksturojums, salīdzinot gados jaunus un vecākus pacientus, bija līdzīgs.

Rase

Novērota neliela (16 %) posakonazola AUC un C_{max} samazināšanās melnādainiem subjektiem, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Tomēr posakonazola drošības raksturojums, salīdzinot melnādainos un baltādainos cilvēkus, bija līdzīgs.

Nieru darbības traucējumi

Pēc atsevišķas devas lietošanas nekonstatēja nekādus vieglus vai vidēji smagus nieru darbības traucējumus ($n = 18$ $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku, tāpēc deva nav jāpielāgo. Individīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) posakonazola AUC bija ļoti mainīgs [> 96 % MK (mainības koeficients)] salīdzinājumā ar citām “nieru” grupām [< 40 % MK]. Tomēr, tā kā posakonazols netiek nozīmīgā daudzumā izvadīts caur nierēm, smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz posakonazola farmakokinētiku nav paredzama, un devas pielāgošana netiek ieteikta. Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā ar nelielu subjektu skaitu ($n = 12$), kuriem bija aknu darbības traucējumi, konstatēja kopējās iedarbības palielināšanos, kas saistīta ar pusperioda pagarināšanos pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (26,6, 35,3, un 46,1 stunda attiecīgi vieglu, vidēji smagu un smagu traucējumu grupā, salīdzinot ar 22,1 stundu subjektiem ar normālu aknu darbību). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem noteikta aptuveni divkārtā līdzsvara stāvokļa AUC palielināšanās. Nelielā farmakokinētikas datu apjoma dēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo iespējamā pusperioda pagarināšanās var izraisīt pastiprinātu kopējo iedarbību.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kā jau novērots citu azola grupas pretstēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, ar steroīdu hormonu sintēzes nomākumu saistītā iedarbība novērota arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar posakonazolu. Virsnieru nomākums tika novērots toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, kuriem kopējā iedarbība līdzinājās vai pārsniedza to, kas tiek iegūta ar terapeitiskām devām cilvēkam.

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri saņēma devas ≥ 3 mēnešus zemākā kopējā iedarbībā nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam. Šādu atradi nekonstatēja pērtiķiem, kuri saņēma devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešu neirotoksicitātes pētījumos suņiem un pērtiķiem netika novērota nekāda funkcionāla iedarbība uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu kopējā sistēmiskā iedarbībā, kas pārsniedza terapeitiski iegūstamo.

2 gadu pētījumā žurkām tika novērota plaušu fosfolipidoze alveolu dilatācijas un obstrukcijas dēļ. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Atkārtotu devu drošības farmakoloģijas pētījumā pērtiķiem, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 4,6 reizes liekāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, netika novērota ietekme uz elektrokardiogrammām, tostarp QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošības pētījumā žurkām, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 1,4 reizes liekāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar

terapeitiskām devām cilvēkam, ehokardiogrāfiski netika konstatētas nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad kopējā sistēmiskā iedarbība bija attiecīgi 1,4 un 4,6 reizes lielāka nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo spiedienu (līdz 29 mm Hg).

Žurkām veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Kopējās iedarbības līmenī, kas bija zemāks nekā tas, kas tiek sasniegts ar terapeitiskām devām cilvēkam, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo mainīgumu. Trušiem posakonazols bija embriotoksisks kopējās iedarbības līmenī, kas pārsniedza to, kas tiek sasniegts ar terapeitiskām devām. Kā jau novērots citu azola grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šo ietekmi uz vairošanos uzskata par paredzamu ar ārstēšanas izraisīto iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

Posakonazols *in vitro* un *in vivo* pētījumos nebija genotoksisks. Kancerogenitātes pētījumi neatklāja īpašu bīstamību cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80
Simetikons
Nātrija benzoāts (E 211)
Nātrija citrāta dihidrāts
Citronskābes monohidrāts
Glicerīns
Ksantāna gumija
Glikozes šķīdums
Titāna dioksīds (E 171)
Mākslīgais ķiršu aromatizators, kas satur benzilspirtu un propilēnglikolu
Attīrīts ūdens

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts iepakojums: 2 gadi

Pēc pirmās iepakojuma atvēršanas: 4 nedēļas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

105 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai 123 ml pudelē (dzintarkrāsas IV klases stikls), kas noslēgta ar plastmasas, bērnam neatveramu vāciņu (polipropilēna), un mērkarote (polistirēna) ar 2 atzīmēm: 2,5 ml un 5 ml.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/321/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

25 oktobris 2005 gads

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELE (*Kartona kastīte*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
posaconazolam

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir 40 mg posakonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur glikozes šķīdumu.
Papildinformāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viena pudele ar 105 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai
Mērkarote

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas labi saskalot.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Jebkurš atlikušais medikamenta daudzums pudelē četras nedēļas pēc tās atvēršanas ir jāiznīcina.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/321/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Posaconazole SP

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE (*Pudeles etiķete*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
posaconazolam

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai ir 40 mg posaconazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur glikozes šķīdumu.
Papildinformāciju lasiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Viena pudele ar 105 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai
Mērkarote

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas labi saskalot.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Jebkurš atlikušais medikamenta daudzums pudelē četras nedēļas pēc tās atvēršanas ir jāiznīcina.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/321/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai Posaconazole SP

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Posaconazole SP un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Posaconazole SP lietošanas
3. Kā lietot Posaconazole SP
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Posaconazole SP
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR POSACONAZOLE SP UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Posaconazole SP pieder pie zāļu grupas, ko sauc par triazola grupas pretsēnīšu līdzekļiem. Šīs zāles lieto dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai. Posaconazole SP darbojas iznīcinot vai apturot vairāku sugu sēnīšu, kas var izraisīt infekcijas cilvēkiem, augšanu.

Posaconazole SP var lietot sekojošu sēnīšinfekciju sugu ārstēšanai pieaugušiem:

- infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* sēnītes suga, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu līdzekļiem amfotericīnu B vai itrakonazolu, vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* sēnītes suga, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B, vai arī tika pārtraukta amfotericīna B lietošana;
- infekcijas, ko izraisa sēnītes un kas izpaužas tādā veidā kā hromoblastomikoze un micetoma pacientiem, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar itrakonazolu, vai arī tika pārtraukta itrakonazola lietošana;
- infekcijas, ko izraisījušas *Coccidioides* sēnītes, ja netika novēroti uzlabojumi ārstēšanas laikā ar vienu vai vairākiem amfotericīnu B saturošiem līdzekļiem, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī tika pārtraukta šo medikamentu lietošana;
- infekcijas mutes dobumā vai rīklē ("piena sēnīte"), ko izraisa sēnītes ar nosaukumu *Candida*, kas ir primāras infekcijas.

Posaconazole SP var lietot, lai novērstu sēnīšinfekciju pacientiem, kuru imūno sistēmu var būt novājinājušas citas zāles vai slimības.

2. PIRMS POSACONAZOLE SP LIETOŠANAS

Nelietojiet Posaconazole SP šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret posakonazolu vai kādu citu Posaconazole SP sastāvdaļu.
- Ja Jūs lietojat zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloīdi (lieto migrēnas ārstēšanai). Posakonazols var izsaukt šo medikamentu koncentrācijas paaugstināšanos asinīs, kā rezultātā var rasties smagi asins plūsmas traucējumi dažās ķermeņa daļās un novest pie audu bojājumiem.

- Ja Jūs lietojat kādu no tālāk uzskaitītajiem medikamentiem. Posakonazols var paaugstināt šo medikamentu koncentrāciju asinīs, kas var izsaukt ļoti nopietnus sirds ritma traucējumus:
 - terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai)
 - astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai)
 - cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai)
 - pimozīds (lieto Tourette traucējuma simptomu ārstēšanai)
 - halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai)
 - hinidīns (lieto sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai).
- Ja Jūs lietojiet simvastatīnu, lovastatīnu, atorvastatīnu un dažus līdzīgus medikamentus (tā saucamos HMG-CoA reduktāzes inhibitorus vai statīnus), kurus lieto lai ārstētu paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs.

Apakšpunktā “Citu zāļu lietošana”, lūdzu, skatiet informāciju par citām zālēm, kas var mijiedarboties ar Posaconazole SP.

Īpaša piesardzība, lietojot Posaconazole SP, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Papildus tiem medikamentiem, kas tika minēti iepriekš, kopā ar posakonazolu nedrīkst lietot arī citus medikamentus, kas var izsaukt sirds ritma traucējumus. Ir medikamenti, kas izraisa lielākas sirds ritma problēmas, ja tos lieto kopā ar posakonazolu. Lūdzu pārliecinieties, ka Jūs esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, ko esat lietojis (recepšu vai arī bezrecepšu).

Izstāstiet ārstam:

- ja Jums jebkad ir bijusi alerģiska reakcija pret citiem azola vai triazola grupas medikamentiem. Pie tādiem pieder ketokonazols, flukonazols, itrakonazols un vorikonazols.
- Ja Jums ir aknu slimības. Pirms uzsākat Posaconazole SP lietošanu, Jums ir nepieciešams veikt speciālas asins analīzes.
- Ja Jums ir nieru slimības un Jūs lietojat medikamentus, kas iedarbojas uz nierēm.
- Ja Jums rodas smaga caureja vai vemšana, jo šādi stāvokļi var mazināt Posaconazole SP efektivitāti.
- Jums ir jāpasaka, ja Jums kādreiz ir bijušas novērotas sekojošas pazīmes:
 - traucēts sirds ritms, kas redzams EKG un uzrāda problēmu, kura saucas pagarināts QTc intervāls
 - sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja
 - ļoti lēna sirdsdarbība
 - jebkādi sirds ritma traucējumi
 - jebkura problēma ar kālija, magnija vai kalcija līmeni Jūsu asinīs.

Lūdzu ņemiet vērā, ka Posaconazole SP ir paredzēts lietošanai tikai pieaugušiem (vecākiem par 18 gadiem).

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Lūdzu, izskatiet augstāk norādīto zāļu sarakstu, kuras nedrīkst lietot Posaconazole SP lietošanas laikā. Ir citas zāles, kuras dažkārt Posaconazole SP terapijas laikā var lietot, taču tikai īpašas uzraudzības apstākļos.

Dažas zāles var palielināt (iespējams palielinot blakusparādību risku) vai mazināt (iespējams izraisot efektivitātes zudumu) posakonazola līmeni asinīs.

Zāles, kas var mazināt posakonazola līmeni asinīs, ir:

- Rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs jau tiek ārstēts ar rifabutīnu, noteikti būs jāuzrauga Jūsu asins aina un dažas iespējamās rifabutinā blakusparādības.
- Dažas zāles, ko lieto, lai ārstētu vai novērstu epilepsijas lēkmes, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons.
- Efavirens, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai.

- Zāles, ko lieto, lai mazinātu skābes daudzumu kuņģī, piemēram, cimetidīns un ranitidīns vai omeprazols un citi līdzekļi, ko sauc par protonu sūkņa inhibitoriem.

Posaconazole SP var palielināt (iespējams, palielinot blakusparādību risku) dažu citu zāļu koncentrāciju asinīs. Tās ir:

- Vinkristīns, vinblastīns un citi vinka alkaloīdi (lieto vēža ārstēšanai)
- Ciklosporīns (izmanto transplantācijas operācijās)
- Takrolīms un sirolīms (izmanto transplantācijas operācijās)
- Rifabutin (izmanto dažu infekciju ārstēšanai)
- HIV ārstēšanā izmantotās zāles, ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tostarp lopinavīrs un atazanavīrs, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru) un nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)
- Midazolams, triazolams, alprazolams un tiem līdzīgas zāles, ko sauc par benzodiazepīniem (lieto par sedatīviem līdzekļiem un miorelaksantiem)
- Diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns un dažas citas zāles, ko sauc par kalcija kanālu blokatoriem (izmanto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai)
- Digoksīns (izmanto sirds mazspējas ārstēšanai)
- Sulfonilurīnvielas atvasinājumi, piemēram, glipizīds (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs).

Posaconazole SP lietošana kopā ar uzturu

Lai uzlabotu uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas, katra Posaconazole SP deva jālieto ar uzturu vai uztura aizstājējiem, ja nepanesat uzturu. Sīkāku informāciju par šīs suspensijas lietošanu lasiet šīs lietošanas instrukcijas 3. sadaļā.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms Jūs uzsākat Posaconazole SP lietošanu, informējiet ārstu ja esat vai arī domājat, ka esat grūtniecības stāvoklī. Nelietojiet Posaconazole SP grūtniecības laikā, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, tad Jums jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi laikā, kad lietojat Posaconazole SP. Ja ārstēšanas laikā ar Posaconazole SP Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ārstēšanas laikā ar Posaconazole SP nebarojiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav informācijas par Posaconazole SP ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Lūdzu, pasakiet ārstam, ja jūtat iedarbību, kas Jums varētu radīt sarežģītumus transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā, piemēram, miegainību vai redzes miglošanos.

Svarīga informācija par kādu no Posaconazole SP sastāvdaļām

Posaconazole SP 5 ml suspensija satur aptuveni 1,75 g glikozes. Jūs nedrīkstat lietot šo medikamentu, ja Jums ir tā saucamā glikozes-galaktozes malabsorbēcija un šis glikozes daudzums ir jāņem vērā, ja Jums vajag sekot cukura daudzumam, ko Jūs uzņemat jebkurā veidā.

3. KĀ LIETOT POSACONAZOLE SP

Vienmēr lietojiet Posaconazole SP tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Ārsts kontrolēs Jūsu atbildes reakciju un stāvokli, lai noteiktu cik ilgi Posaconazole SP ir nepieciešams lietot un vai nav nepieciešams nomaiņīt dienas devu.

Indikācija	Deva
Pret ārstēšanu nejutīgu sēnīšinfekciju ārstēšana	Ieņemiet pa 400 mg (divām 5 ml karotēm) suspensijas divas reizes dienā kopā ar pārtiku vai uztura bagātinātāju, ja

	nepanesat pārtiku. Ja Jūs nevarat lietot pārtiku vai uztura bagātinātāju, Jūsu ārsts ieteiks Jums ieņemt pa 200 mg (vienu 5 ml karoti) četras reizes dienā.
Sākotnēja piena sēnītes ārstēšana	Pirmā ārstēšanas dienā ieņemiet 200 mg (vienu 5 ml karoti) līdzekļa vienu reizi. Pēc pirmās dienas ieņemiet pa 100 mg (2,5 ml) reizi dienā kopā ar pārtiku vai uztura bagātinātāju, ja nepanesat pārtiku.
Nopietnu sēnīšinfekciju profilakse	Ieņemiet pa 200 mg (vienai 5 ml karotei) trīs reizes dienā kopā ar pārtiku vai uztura bagātinātāju, ja nepanesat pārtiku.

Ja esat lietojis Posaconazole SP vairāk nekā noteikts

Ja Jūs uztraucieties par to ka esat lietojis pārāk lielu devu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai veselības aprūpes darbinieku.

Ja esat aizmirsis lietot Posaconazole SP

Ja esat aizmirsis lietot devu paredzētā laikā, ieņemiet to tiklīdz atcerāties un turpiniet lietošanu kā parasti. Tomēr, ja tas ir gandrīz vienlaicīgi ar Jūsu nākamo devu, tad ieņemiet devu, kad tā ir paredzēta. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Posaconazole SP var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži novērotās blakusparādības (vismaz 1 no 100 pacientiem) ir:

Galvassāpes, reibonis, nejutīgums vai tirpšana

Miegainība

Nelabums (slikta jušanās vai slikta dūša), apetītes zudums, sāpes kuņģī, caureja, gremošanas traucējumi, vemšana, gāzes vēderā, sausuma sajūta mutē

Novirzes aknu funkcionālajos testos

Izsitumi

Nespēks, nogurums

Samazināts balto asins šūnu skaits (var izraisīt paaugstinātu infekcijas risku)

Drudzis

Neatbilstošs sāls daudzums asinīs.

Retāk novērotās blakusparādības (vismaz 1 no 1 000 pacientiem) ir:

Anēmija, samazināts trombocītu šūnu skaits, kas veicina asins recēšanu, samazināts dažu veidu balto asins šūnu skaits, palielināti limfmezgli

Alerģiska reakcija

Paaugstināts glikozes līmenis asinīs

Jušanas vai kustību traucējumi, trīce, lēkmes

Problēmas ar sirds ritmu, tai skaitā ļoti ātra sirdsdarbība (sirdsklauves), patoloģiskas izmaiņas sirds izmeklējumos (vadoties no EKGs, kas parāda sirds ritmu)

Augsts vai zems asinsspiediens

Aizkuņģa dziedzera iekaisums

Aknu iekaisums, aknu bojājumi, dzelte (dzeltenas nokrāsas āda vai acis)

Problēmas ar nieru darbību, nieru mazspēja

Menstruālie traucējumi

Neskaidra redze

Matu izkrišana, nieze

Čūlas mutes dobumā

Trīcēšana, slikta vispārēja jušanās vai nespēks

Sāpes visā ķermenī, tai skaitā muskuļos un locītavās, sāpes mugurā

Šķidrums aizture, izmainīts zāļu līmenis.

Reti novērotās blakusparādības (vismaz 1 no 10 000 pacientiem) ir:

Pneimonija un citi plaušu bojājumi
Pazemināts visu asins šūnu skaits, asinsreces traucējumi, asiņošana
Smagas alerģiskas reakcijas, tostarp plaši izsitumi – pūslīši un ādas lobīšanās
Pazemināta virsnieru darbība
Izmainītas smadzeņu funkcijas, ģībonis
Pēkšņas uzvedības pārmaiņas, domāšanas vai runāšanas traucējumi
Sāpes, vājums, kāju vai roku nejutība vai tirpšana
Depresija
Redzes dubultošanās, aklums vai tumšs plankums redzes laukā
Problēmas ar dzirdi
Sirds mazspēja vai apstāšanās, sirdsdarbības traucējumi
Insults, trombi smadzenēs, ekstremitātēs vai plaušās.
Zarnu asiņošana
Aknu mazspēja, gan aknu, gan liesas palielināšanās, aknu slimības
Izsitumi ar bullu veidošanos, lieli purpursarkani plankumi uz ādas, ko izraisa asiņošana zem tās
Iekaisums nierēs
Sāpes krūtīs
Sejas vai mēles pietūkšana.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT POSACONAZOLE SP

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nesasadēt.

Nelietot (Posaconazole SP) pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Jūs nedrīkstat lietot šo medikamentu, ja četras nedēļās pēc tā pirmās atvēršanas ir vēl palicis kāds daudzums suspensijas. Lūdzu atdodiet pudeli ar pāri palikušo suspensiju savam farmaceitam.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Posaconazole SP satur

- Aktīvā viela Posaconazole SP suspensijai iekšķīgai lietošanai ir posakonazols (posaconazolom). Katrs mililitrs suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 40 miligramus posakonazola.
- Citas suspensijas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, simetikons, nātrijs benzoāts (E 211), nātrijs citrāta dihidrāts, citronskābes monohidrāts, glicerīns, ksantāna gumija, glikozes šķīdums, titāna dioksīds (E 171), mākslīgais ķiršu aromatizators, kas satur benzilspirtu un propilēnglikolu, un attīrīts ūdens.

Posaconazole SP ārējais izskats un iepakojums

Posaconazole SP ir 105 ml balta iekšķīgi lietojama suspensija ar ķiršu garšu, kas ir iepildīta dzintarkrāsas stikla pudelēs. Katrai pudelei klāt ir pievienota mērkarote, lai varētu nomērīt 2,5 un 5 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas devas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800778 78 78

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

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. 7, sector 1
RO-013682 București
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

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

Slovenská republika

Stráková 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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.emea.europa.eu/>