

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole SP 40 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela suspenzia

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Posaconazole SP je indikovaný na liečbu nasledujúcich hubových infekcií u dospelých (pozri časť 5.1):

- Invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itraconazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- Fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí neznášajú amfotericín B;
- Chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itraconazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itraconazol;
- Kokcidiodomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itraconazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- Orofaryngeálna kandidóza: ako prvostupňová liečba u pacientov so závažným ochorením alebo imunokompromitovaných, u ktorých sa očakáva slabá odpoveď na miestnu liečbu.

Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo neúspešné potlačenie infekcie po podaní minimálne 7 denných terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Posaconazole SP je tiež indikovaný na profylaxiu invazívnych hubových infekcií u nasledujúcich pacientov:

- Pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myelogénnej leukémii (AML) alebo myelodysplastickom syndróme (MDS), kde sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie, a ktorí sú vysoko ohrození vývojom invazívnych hubových infekcií;
- Prijemcovia transplantátu hemopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu kvôli reakcii transplantátu proti príjemcovi a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych hubových infekcií.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár skúsený v manažmente hubových infekcií alebo v podpornej liečbe vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Odporúčané dávkovanie je uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčané dávky podľa indikácie

Indikácia	Dávka a trvanie liečby
Refraktérne invazívne hubové infekcie (Invasive Fungal Infections, IFI) / Pacienti s neznašanlivosťou a s IFI	400 mg (10 ml) dvakrát denne. Pacientom, ktorí netolerujú jedlo alebo výživový doplnok, sa má Posaconazole SP podávať v dávke 200 mg (5 ml) štyrikrát denne. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia pacienta, jeho zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Orofaryngeálna kandidóza	Záťažová dávka 200 mg (5 ml) raz denne prvý deň, potom 100 mg (2,5 ml) raz denne počas 13 dní. Každá dávka Posaconazole SPU sa má podávať s jedlom alebo u pacientov, ktorí netolerujú jedlo, s výživovým doplnkom, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila adekvátna expozícia.
Profylaxia invazívnych hubových infekcií	200 mg (5 ml) trikrát denne. Každá dávka Posaconazole SPU sa má podávať s jedlom alebo u pacientov, ktorí netolerujú jedlo, s výživovým doplnkom, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila adekvátna expozícia. Trvanie liečby bude závisieť od pacientovho zotavovania sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myelogénnou leukémiou alebo myelodysplastickým syndrómom sa má s profylaxiou Posaconazole SPU začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní potom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .

U pacientov so závažnou gastrointestinálnou dysfunkciou (ako je závažná hnačka) sú obmedzené farmakokinetické údaje. Pacientov, ktorí majú závažnú hnačku alebo vracanie, je potrebné starostlivo sledovať, či sa u nich nevyvíjajú prudké hubové infekcie.

Perorálna suspenzia sa musí pred použitím dobre pretrepať.

Použitie pri poruche obličiek: Neočakáva sa ovplyvnenie farmakokinetiky posakonazolu pri poruche obličiek a nie je odporúčaná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Použitie pri poruche pečene: Farmakokinetické údaje u pacientov s poruchou pečene sú obmedzené; preto nie je možné stanoviť odporúčanie pre úpravu dávky. U malého počtu sledovaných jedincov s poruchou pečene došlo s poklesom funkcie pečene k zvýšeniu expozície a polčasu eliminácie (pozri časti 4.4 a 5.2).

Použitie u detí: Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Preto sa používanie posakonazolu u pacientov mladších ako 18 rokov neodporúča (pozri časti 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrínom alebo chinidínom, pretože to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým prípadom torsades de pointes (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi HMG-CoA reductázy simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť: Neexistujú informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní Posaconazole SPu pacientom s precitlivosťou na iné azoly sa musí postupovať opatrne.

Hepatálna toxicita: Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. mierne až stredne závažné zvýšenia ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty testov pečenej funkcie boli všeobecne po ukončení liečby reverzibilné a v niektorých prípadoch sa tieto testy normalizovali aj bez prerušenia liečby. Zriedkavo sa hlásili závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať opatrne u pacientov so závažnou poruchou pečene. U týchto pacientov môže predĺžený polčas eliminácie viesť k zvýšenej expozícii.

Sledovanie funkcie pečene: Pacienti, u ktorých sa počas liečby Posaconazole SPom objavia abnormálne hodnoty testov pečenej funkcie, musia byť pravidelne sledovaní kvôli vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne vyšetrenie funkcie pečene (zvlášť testy pečenej funkcie a bilirubín). Ak klinické znaky a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zvážiť ukončenie liečby Posaconazole SPom.

Predĺženie QTc: Niektoré azoly boli spojené s predĺžením QTc intervalu. Posaconazole SP sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 a je o nich známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Posaconazole SP sa má opatrne podávať pacientom s pro-arytmickými stavmi, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu
- kardiomyopatia, zvlášť v spojení so zlyhaním srdca
- sínusová bradykardia
- existujúce symptomatické arytmie
- súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné, ako sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, zvlášť tie, ktoré sa týkajú hladín draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú sledovať a podľa potreby korigovať pred a počas liečby posakonazolom.

Posakonazol je inhibítorom CYP3A4 a počas liečby s inými liekmi, ktoré sa metabolizujú CYP3A4, sa má používať len za špecifických okolností (pozri časť 4.5).

Rifabutín: Súbežnému používaniu s posakonazolom sa treba vyhnúť, okrem prípadov, keď prínos pre pacienta preváži riziko (pozri časť 4.5).

Antibakteriálne rifamycíny (rifampicín, rifabutín), niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón), efavirenz a cimetidín: V kombinácii s nimi sa môžu koncentrácie posakonazolu významne znížiť; preto je potrebné vyhýbať sa ich súbežnému podávaniu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzii. Pacienti s glukózovo-galaktózovou malabsorpciou nemajú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na posakonazol:

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a je substrátom pre efluxový p-glykoproteín (P-gp) *in vitro*. Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto klírensových ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a indukory (napr. rifampicín, rifabutín, niektoré antikonvulzíva atď.) týchto ciest ich môžu znižovať.

Rifabutin (300 mg raz denne) znížil C_{max} (maximálna koncentrácia v plazme) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie podľa času) na 51 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicín), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj dolevedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Efavirenz (400 mg jedenkrát denne) znížil C_{max} posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fenytoín (200 mg raz denne) znížil C_{max} posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a fenytoínu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Antagonisti H_2 -receptorov a inhibítory protónovej pumpy: Keď sa posakonazol podával s cimetidínom (400 mg dvakrát denne), boli plazmatické koncentrácie posakonazolu (C_{max} a AUC) redukované o 39 % v dôsledku redukovanej absorpcie, čo je pravdepodobne následok poklesu tvorby žalúdočnej kyseliny. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a cimetidínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Vplyv iných antagonistov H_2 -receptorov (napr. famotidín, ranitidín) a inhibítorov protónovej pumpy (napr. omeprazol), ktoré môžu na niekoľko hodín znížiť kyslosť v žalúdku, na hladiny posakonazolu sa neštudoval, ale keďže môže dôjsť k zníženiu biodostupnosti, súbežnému použitiu je potrebné sa podľa možnosti vyhnúť.

Vplyv posakonazolu na iné lieky:

Posakonazol je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k veľkému zvýšeniu expozície voči substrátom CYP3A4, ako to ďalej dokazujú účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Počas súbežného podávania posakonazolu a intravenózných substrátov CYP3A4 sa odporúča postupovať opatrne a dávku CYP3A4 substrátu bude možno potrebné znížiť. Keď sa posakonazol používa súbežne s CYP3A4 substrátmi podávanými perorálne, u ktorých môžu byť zvýšené plazmatické koncentrácie spojené s neprijateľnými nežiaducimi udalosťami, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce udalosti a v prípade potreby upraviť dávku. Niektoré štúdie skúmajúce interakcie sa uskutočnili so zdravými dobrovoľníkmi, u ktorých sa pozorovala vyššia expozícia posakonazolu v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávala rovnaká dávka. Účinok posakonazolu na substráty CYP3A4 by u pacientov mohol byť trochu nižší, ako sa pozorovalo u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa očakáva, že v závislosti od pacienta sa bude meniť v dôsledku variabilnej expozície pacientov posakonazolu. Účinok súbežného podávania posakonazolu na plazmatické hladiny substrátov CYP3A4 sa môže meniť aj v rámci jedného pacienta, ak sa posakonazol nepodáva prísne štandardizovaným spôsobom s jedlom za predpokladu silného účinku jedla na expozíciu posakonazolu (pozri časť 5.2).

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín a chinidín (substráty CYP3A4):

Súbežné podávanie posakonazolu a terfenadínu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrínu alebo chinidínu je kontraindikované. Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc a k zriedkavým prípadom torsades de pointes (pozri časť 4.3).

Námelové alkaloidy: Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu námelových alkaloidov (ergotamín a dihydroergotamín), čo môže viesť k ergotizmu. Súbežné podávanie posakonazolu a námelových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín a atorvasatín): Posakonazol môže podstatne zvyšovať plazmatické hladiny inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Počas liečby posakonazolom sa musí liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reductázy prerušiť, pretože zvýšené hladiny boli spojené s rabdomyolózou (pozri časť 4.3).

Vinka alkaloidy: Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu vinka alkaloidov (napr. vinkristín a vinblastín), čo môže viesť k neurotoxícite. Je preto potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a vinka alkaloidov, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. V prípade súbežného podávania sa odporúča zväziť úpravu dávky vinka alkaloidov.

Rifabutín: Posakonazol zvýšil C_{max} rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri aj horeuvedené informácie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú spolu, odporúča sa starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich udalostí súvisiacich so zvýšenými koncentraciami rifabutínu (napr. uveitída).

Cyklosporín: U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu posakonazol 200 mg raz denne zvýšil koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V klinických štúdiách účinnosti boli hlásené prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce k závažným nežiaducim udalostiam, vrátane nefrotoxicity a jedného smrteľného prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má zredukovať (napr. na asi tri štvrtiny podávanej dávky). Následne je potrebné starostlivo monitorovať hladinu cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po prerušení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

Takrolimus: Posakonazol zvýšil C_{max} takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a AUC o 358 %. V klinických štúdiách účinnosti boli hlásené klinicky významné interakcie, ktoré viedli k hospitalizácii a/alebo ukončeniu liečby posakonazolom. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, dávka takrolimu sa má zredukovať (napr. na asi jednu tretinu aktuálnej dávky). Preto sa počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom musia starostlivo sledovať hladiny takrolimu v krvi a podľa potreby sa má upraviť dávka takrolimu.

Sirolimus: Podávanie opakovaných dávok perorálneho posakonazolu (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zdravým jedincom zvýšilo C_{max} sirolimu priemerne 6,7-násobne a AUC (jednorazová dávka 2 mg) 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-násobok). Účinok posakonazolu na sirolimus u pacientov nie je známy, ale očakáva sa, že bude premenlivý v dôsledku variabilnej expozície pacientov posakonazolom. Súbežné podávanie posakonazolu so sirolimom sa neodporúča a treba sa mu vyhnúť, vždy keď je to možné. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, potom sa odporúča značne znížiť dávku sirolimu na začiatku liečby posakonazolom a veľmi často sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v celej krvi. Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom treba primerane upraviť dávku sirolimu. Je potrebné si uvedomiť, že počas súbežného podávania s posakonazolom sa mení vzťah medzi minimálnou koncentraciou a AUC sirolimu. Následkom toho minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré poklesnú v rámci zvyčajného terapeutického rozmedzia, môžu vyústiť do subterapeutických hladín. Preto je potrebné zamerať sa na minimálne koncentrácie, ktoré poklesnú na hornú hranicu zvyčajného terapeutického rozmedzia a zvýšená pozornosť sa má venovať klinickým znakom a príznakom, laboratórnym hodnotám a biopsiám tkanív.

Inhibítory HIV proteáz: Keďže inhibítory HIV proteáz sú substrátmi pre CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovirových látok. V dôsledku súbežného podávania perorálneho posakonazolu (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanavirov zdravých jedincov zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania perorálneho posakonazolu (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonaviirom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanavirov zdravých jedincov zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonaviirom bolo spojené so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania posakonazolu sa odporúča často sledovať nežiaduce udalosti a toxicitu spojenú s antiretrovirovými látkami, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované CYP3A4: V jednej štúdií, ktorá sa uskutočnila so zdravými dobrovoľníkmi, posakonazol (200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) zvýšil expozíciu (AUC) i.v. midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi podávanie opakovanej dávky perorálneho posakonazolu (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) zvýšilo C_{max} i.v. midazolamu (jednorazová dávka 0,4 mg) priemerne 1,3-násobne a AUC 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Posakonazol v dávke 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšil C_{max} i.v. midazolamu 1,6-násobne a AUC 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili C_{max} perorálneho midazolamu (jednorazová perorálna dávka 2 mg) 2,2-násobne a AUC 4,5-násobne. Perorálny posakonazol (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania okrem toho predĺžil priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3-4 hodín na 8-10 hodín. Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku sa odporúča zvážiť úpravu dávkovania, keď sa posakonazol podáva súbežne s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktorý sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam).

Blokátory kalciového kanála metabolizujúce sa prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, nifedipín, nisoldipín): Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich udalostí a toxicity súvisiacich s blokátormi kalciového kanála. Môže byť potrebná úprava dávky blokátorov kalciových kanálov.

Digoxín: Podávanie iných azolov bolo spojené so zvýšeniami hladín digoxínu. Pretože posakonazol môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu digoxínu, je potrebné sledovať hladiny digoxínu, keď sa začína alebo ukončuje liečba posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny: Pri súbežnom podaní glipizidu s posakonazolom u zdravých dobrovoľníkov sa koncentrácie glukózy znížili. U diabetických pacientov sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy.

4.6 Gravidita a laktácia

Neexistujú dostatočné informácie o použití posakonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Posakonazol sa nesmie užívať počas gravidity, okrem prípadov, keď prínos pre matku jasne prevažuje nad možným rizikom pre plod.

Posakonazol sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Exkrécia posakonazolu do materského mlieka u ľudí nebola študovaná. Dojčenie sa musí na začiatku liečby posakonazolom zastaviť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch posakonazolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť posakonazolu sa stanovila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné súvisiace nežiaduce udalosti zahŕňali nevoľnosť, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

Tabuľka 2. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie	
<i>Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)</i>	
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	neutropénia
Menej časté:	trombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia
Zriedkavé:	hemolyticko-uremický syndróm, tromboticko-trombocytopenická purpura, pancytopenia, koagulopatia, hemorágia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	alergická reakcia
Zriedkavé:	reakcia z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému	
Zriedkavé:	nadobličková insuficiencia, pokles krvných gonadotropínov
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia
Menej časté:	hyperglykémia
Psychické poruchy	
Zriedkavé:	psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému	
Časté:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy
Menej časté:	kŕče, neuropatia, hypestézia, tras
Zriedkavé:	cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
Poruchy oka	
Menej časté:	rozmazané videnie
Zriedkavé:	dvojité videnie, skotóm
Poruchy ucha a labyrintu	
Zriedkavé:	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	dlhý QT syndróm [§] , abnormálny elektrokardiogram [§] , palpitácie
Zriedkavé:	torsade de pointes, náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračná zástava, zlyhanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev	
Menej časté:	hypertenzia, hypotenzia
Zriedkavé:	pľúcna embólia, trombóza hlbokých žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé:	pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	vracanie, nauzea, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia
Menej časté:	pankreatitída
Zriedkavé:	gastrointestinálne krvácanie, ileus

Poruchy pečene a žilových ciest Časté: Menej časté: Zriedkavé:	zvýšené hodnoty testov pečenej funkcie (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT) hepatocelárne poškodenie*, hepatitída, žltacka, hepatomegália zlyhanie pečene, cholestatická hepatitída, cholestáza, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, astrixia
Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté: Menej časté: Zriedkavé:	vyrážka ulcerácia v ústnej dutine, alopecia Stevensov Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Menej časté:	bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest Menej časté: Zriedkavé:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov Menej časté: Zriedkavé:	porucha menštruácie bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté: Menej časté: Zriedkavé:	horúčka, asténia, únava edém, bolesť, triaška, nevoľnosť edém jazyka, edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Menej časté:	zmeny hladín liekov

§ Pozri časť 4.4.

* Počas pozorovania po uvedení lieku na trh sa hlásilo závažné poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré boli hlásené u pacientov dostávajúcich nižšie dávky. Náhodné predávkovanie bolo zaznamenané u jedného pacienta, ktorý užíval 1 200 mg dvakrát denne po dobu 3 dní. Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie - triazolové deriváty,
ATC kód: J02A C04.

Mechanizmus účinku

Posakonazol inhibuje enzým lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), ktorý katalyzuje podstatný krok biosyntézy ergosterolu.

Mikrobiológia

Ukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*, avšak klinické údaje sú v súčasnej dobe príliš obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto vyvolávajúcim druhom.

Rezistencia

Boli identifikované klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základný mechanizmus rezistencie je získanie substitúcie v cieľovom proteíne, CYP51.

Kombinácia s inými protihubovými látkami

Používanie kombinovaných protihubových terapií by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani iných terapií; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený úžitok.

Farmakokinetické / Farmakodynamické vzťahy:

Pozorovala sa korelácia medzi celkovou expozíciou lieku delenou MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkom. U jedincov s infekciami *Aspergillom* bol kritický pomer ~ 200. Je zvlášť dôležité snažiť sa zabezpečiť, aby sa u pacientov infikovaných *Aspergillom* dostali maximálne plazmatické hladiny (pozri časti 4.2 a 5.2 pre odporúčané dávkovacie režimy a vplyvy potravy na absorpciu).

Klinické skúsenosti

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnom skúšaní so záchrannou liečbou sa hodnotil perorálny posakonazol 800 mg/deň v rozdelených dávkach v liečbe invazívnej aspergilózy u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B (vrátane lipozomálnych formulácií) alebo itraconazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášali. Klinické výsledky sa porovnávali s výsledkami z externej kontrolnej skupiny, získanými retrospektívnou revíziou lekárskeho záznamov. Externá kontrolná skupina zahŕňala 86 pacientov liečených dostupnou liečbou (ako je uvedené vyššie) väčšinou v rovnakom čase a na rovnakých miestach, ako pacienti liečení posakonazolom. Väčšina prípadov aspergilózy bolo pred začatím liečby považovaných za refraktérne ako v posakonazolovej skupine (88 %), tak v externej kontrolnej skupine (79 %).

Ako ukazuje tabuľka 3, úspešná odpoveď (úplný alebo čiastočný ústup) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Toto však nebola prospektívna, randomizovaná, kontrolná štúdia, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba dívať obozretne.

Tabuľka 3: Celková účinnosť posakonazolu na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol	Externá kontrolná skupina
Celková odpoveď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspešnosť podľa druhu Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> ¹		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

¹ Zahŕňa iné, menej časté, druhy alebo neznáme druhy

Druhy *Fusarium*: 11 z 24 pacientov s dokázanou alebo predpokladanou fuzariózou bolo úspešne liečených posakonazolom 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 124 dní až do 212 dní. Zo skupiny osemnástich pacientov, ktorí neznášali liečbu amfotericínom B alebo itrakonazolom alebo mali infekcie refraktérne na tieto lieky, bolo sedem pacientov klasifikovaných ako odpovedajúci.

Chromoblastomykóza/Mycetóm: 9 z 11 pacientov bolo úspešne liečených posakonazolom 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 268 dní až do 377 dní. Päť z týchto pacientov malo chromoblastomykózu spôsobenú *Fonsecaea pedrosoi* a 4 mali mycetóm, väčšinou spôsobený druhmi *Madurella*.

Kokcidioidomykóza: 11 zo 16 pacientov bolo úspešne liečených (úplné alebo čiastočné vymiznutie znakov a príznakov, prítomných na začiatku liečenia, na konci liečby) posakonazolom 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 296 dní až do 460 dní.

Liečba orofaryngeálnej kandidózy (Oropharyngeal Candidiasis, OPC) citlivej na azoly

U pacientov infikovaných HIV s orofaryngeálnou kandidózou citlivou na azoly sa vykonala randomizovaná, pre hodnotiaceho zaslepená, kontrolovaná štúdia (u väčšiny pacientov v štúdiu bola na začiatku liečby izolovaná *C. albicans*). Primárnou premennou účinnosti bola miera klinickej úspešnosti (definovaná ako vyliečenie alebo zlepšenie) po 14 dňoch liečby. Pacienti boli liečení posakonazolom alebo flukonazolom v perorálnej suspenzii (posakonazol aj flukonazol sa podávali v dávke 100 mg dvakrát denne 1 deň a potom 100 mg raz denne počas 13 dní).

Miera klinickej odpovede v horeuvedenej štúdii je prezentovaná nižšie v tabuľke 4.

Ukázalo sa, že čo sa týka miery klinickej úspešnosti, posakonazol nie je menej účinný ako flukonazol, a to ako 14. deň liečby, tak aj 4 týždne po ukončení liečby.

Tabuľka 4. Miera klinickej úspešnosti pri orofaryngeálnej kandidóze

Koncový ukazovateľ	Posakonazol	Flukonazol
Miera klinickej úspešnosti na 14. deň	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Miera klinickej úspešnosti 4 týždne po skončení liečby	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Miera klinickej úspešnosti bola definovaná ako podiel počtu prípadov vyhodnotených ako klinicky odpovedajúci (vyliečenie alebo zlepšenie) a celkového počtu prípadov zaradených do analýzy.

Profylaxia invazívnych hubových infekcií (IFI) (Štúdie 316 a 1899)

U pacientov s vysokým rizikom vývoja invazívnych hubových infekcií sa vykonali dve randomizované, kontrolované štúdie profylaxie.

Štúdia 316 bolo randomizované, dvojito zaslepené skúšanie posakonazolu v perorálnej suspenzii (200 mg trikrát denne) v porovnaní s kapsulami flukonazolu (400 mg raz denne) u alogénnych príjemcov transplantátu hemopoetických kmeňových buniek s reakciou transplantátu proti príjemcovi (graft vs. host disease, GVHD). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI 16 týždňov po randomizácii stanovená zaslepenou skupinou nezávislých externých odborníkov. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI počas obdobia liečby (od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku + 7 dní). Väčšina (377/600, [63 %]) zaradených pacientov mala na začiatku štúdie akútnu GVHD stupňa 2 alebo 3 alebo chronickú extenzívnu GVHD (195/600, [32,5 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 80 dní pre posakonazol a 77 dní pre flukonazol.

Štúdia 1899 bola randomizovaná, pre hodnotiaceho zaslepená štúdia posakonazolu v perorálnej suspenzii (200 mg trikrát denne) oproti flukonazolu vo forme suspenzie (400 mg raz denne) alebo itrakonazolu vo forme perorálneho roztoku (200 mg dvakrát denne) v liečbe neutropenických pacientov, ktorí dostávali cytotoxickú chemoterapiu pre akútnu myelogénnu leukémiu alebo myelodysplastický syndróm. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI stanovená zaslepenou skupinou nezávislých externých odborníkov počas obdobia liečby. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI 100 dní po randomizácii. Najčastejším základným ochorením bola

novodiagnostikovaná akútna myelogénna leukémia (435/602, [72 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 29 dní pre posakonazol a 25 dní pre flukonazol/itakonazol.

V oboch štúdiách profylaxie bola najčastejšou aspergilóza náhle vzniknutou infekciou. Výsledky z oboch štúdií pozri v tabuľke 5 a 6. Prudké infekcie spôsobené druhom *Aspergillus* boli u pacientov, ktorí dostávali profylaxiu posakonazolom, v porovnaní s pacientami v kontrolnej skupine menej časté.

Tabuľka 5. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych hubových infekcií

Štúdia	Posakonazol	Kontrola ^a	p-hodnota
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI			
Obdobie počas liečby^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixné obdobie^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itakonazol; POS = posakonazol.

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní, v štúdiu 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po deň 100 po randomizácii; v štúdiu 316 to bola doba od dňa začiatku liečby po deň 111 od začiatku liečby.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

Tabuľka 6. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych hubových infekcií

Štúdia	Posakonazol	Kontrola ^a	
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI			
Obdobie počas liečby^b			
1 899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Fixné obdobie^c			
1 899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = flukonazol; ITZ = itakonazol; POS = posakonazol.

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní, v štúdiu 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po deň 100 po randomizácii; v štúdiu 316 to bola doba od dňa začiatku liečby po deň 111 od začiatku liečby.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

V štúdiu 1 899 sa pozoroval signifikantný pokles úmrtnosti zo všetkých príčin v prospech posakonazolu [POS 49/304 (16 %) oproti FLU/ITZ 67/298 (22 %); $p = 0,048$]. Na základe odhadov podľa Kaplan-Meijera bola pravdepodobnosť prežitia do dňa 100 od randomizácie signifikantne väčšia u príjemcov posakonazolu; toto zlepšenie prežívania sa preukázalo, keď sa do analýzy zahrnuli všetky príčiny smrti ($p = 0,0354$) ako aj úmrtia súvisiace s IFI ($p = 0,0209$).

V štúdiu 316 bola celková úmrtnosť podobná (POS 25 %; FLU 28 %); avšak podiel úmrtí súvisiacich s IFI bol signifikantne nižší v POS skupine (4/301) v porovnaní s FLU skupinou (12/299; $p = 0,0413$).

Použitie u pediatrických pacientov

Šestnásť pacientov vo veku 8 – 17 rokov bolo liečených v štúdiu dávkou 800 mg/deň pre invazívne hubové infekcie. Na základe dostupných údajov od 16 z týchto pediatrických pacientov sa bezpečnostný profil ukazuje byť podobný ako u pacientov vo veku ≥ 18 rokov.

Naviac, dvanásť pacientov vo veku 13 – 17 rokov dostávalo 600 mg/deň ako profylaxiu invazívnych hubových infekcií (štúdie 316 a 1 899). Bezpečnostný profil u týchto pacientov < 18 rokov sa zdá byť podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých. Na základe farmakokinetických údajov získaných od 10 z týchto pediatrických pacientov sa farmakokinetický profil ukazuje byť podobný ako u pacientov vo veku \geq 18 rokov.

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, časovo zodpovedajúce EKG sa získali počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) a boli zozbierané od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od 18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (Fridericia) intervalu oproti začiatku sledovania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Posakonazol sa absorbuje s mediánom t_{max} 3 hodiny (najedení pacienti). Farmakokinetika posakonazolu je po podaní jednorazovej a viacnásobnej dávky až do 800 mg lineárna, ak sa užíva súčasne s jedlom s vysokým obsahom tuku. Nepozorovali sa žiadne ďalšie zvýšenia expozície, keď sa podávali dávky vyššie ako 800 mg denne pacientom aj zdravým dobrovoľníkom. V stave nalačno sa AUC zvýšilo menej než proporcionálne dávke nad 200 mg. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov v podmienkach nalačno rozdelenie celkovej dennej dávky (800 mg) do štyroch 200 mg dávok denne zvýšilo, v porovnaní so 400 mg dvakrát denne, expozíciu posakonazolu o 58 % počas 48 hodín.

Vplyv potravy na perorálnu absorpciu u zdravých dobrovoľníkov

AUC posakonazolu je oproti podávaniu nalačno asi 2,6 krát vyššia, keď sa podáva s netučným jedlom alebo výživovým doplnkom (14 gramov tuku) a 4 krát vyššia, keď sa podáva s potravou s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku). Posakonazol sa má podávať s jedlom alebo výživovým doplnkom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Posakonazol je pomaly absorbovaný a pomaly eliminovaný s veľkým zdanlivým distribučným objemom (1 774 litrov) a výrazne sa viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Metabolizmus

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity a nie je pravdepodobné, že by inhibitory enzýmov CYP450 ovplyvňovali jeho koncentrácie. Z cirkulujúcich metabolitov väčšinu tvoria glukuronidové konjugáty posakonazolu s len malým pozorovaným množstvom oxidačných metabolitov (sprostredkovaných CYP450). Metabolity vylúčené močom a stolicou predstavujú približne 17 % podanej rádioaktívne označenej dávky.

Exkrécia

Posakonazol sa eliminuje pomaly s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 35 hodín (rozsah 20 až 66 hodín). Po podaní ^{14}C -posakonazolu sa rádioaktivita zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne označenej dávky), pričom hlavnou zložkou bol materská látka (66 % rádioaktívne označenej dávky). Vylučovanie obličkami je druhoradá cesta eliminácie, pričom 14 % rádioaktívne označenej dávky sa vylúčilo do moča (< 0,2 % rádioaktívne označenej dávky je materská látka). Rovnovážny stav sa dosahuje po 7 až 10 dňoch podávania viacnásobných dávok.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Deti (< 18 rokov)

Po podaní 800 mg posakonazolu denne v rozdelených dávkach na liečbu invazívnych hubových infekcií boli priemerné plazmatické koncentrácie v najnižších hodnotách ich kriviek u 12 pacientov vo veku 8 - 17 rokov (776 ng/ml) podobné koncentráciám u 194 pacientov vo veku 18 - 64 rokov

(817 ng/ml). Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov vo veku menej ako 8 rokov. Podobne v štúdiách profylaxie bola priemerná koncentrácia (average concentration, Cav) posakonazolu v rovnovážnom stave u desiatich dospelých (vo veku 13 – 17 rokov) porovnateľná s Cav dosiahnutou u dospelých (≥ 18 rokov).

Pohlavie

Farmakokinetika posakonazolu je porovnateľná u mužov a u žien.

Starší jedinci (≥ 65 rokov)

U starších jedincov (24 jedincov ≥ 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími jedincami pozoroval nárast C_{max} (26 %) a AUC (29 %). V štúdiách klinickej účinnosti bol však bezpečnostný profil posakonazolu podobný u mladých aj starších pacientov.

Rasa

V porovnaní s jedincami kaukazskej rasy bol u jedincov čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a C_{max} posakonazolu. Avšak bezpečnostný profil posakonazolu bol u jedincov čiernej a kaukazskej rasy podobný.

Porucha obličiek

Po podaní jednorazovej dávky sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne závažnej poruchy obličiek ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; preto sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. U jedincov so závažnou poruchou obličiek ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [≥ 96 % CV (coefficient of variance - koeficient rozptylu)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [< 40 % CV]. Avšak, keďže posakonazol sa významne nevylučuje obličkami, neočakáva sa vplyv závažnej poruchy obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

Porucha pečene

V štúdiu s malým počtom jedincov ($n = 12$) s poruchou pečene sa pozoroval nárast expozície súvisiaci s predĺžením polčasu u pacientov s poruchou pečene (26,6 hodín pre skupinu s miernou; 35,3 hodín so stredne závažnou a 46,1 hodín so závažnou poruchou v porovnaní s 22,1 hodín u jedincov s normálnou funkciou pečene). U pacientov so závažnou poruchou pečene sa odhaduje približne 2-násobný nárast AUC v rovnovážnom stave. V dôsledku obmedzených farmakokinetických údajov u pacientov s poruchou pečene sa má posakonazol používať u pacientov so závažnou poruchou pečene opatrne, pretože predĺžený polčas, ktorý sa môže objaviť, spôsobí zvýšenú expozíciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ako pri iných azolových protihubových látkach, účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podaní posakonazolu. Tlmivé účinky na nadobličku sa pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov a psov pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu ≥ 3 mesiace dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa objavila neuronálna fosfolipidóza. Tento nález sa nepozoroval u opíc, ktorým sa posakonazol podával jeden rok. V dvanásťmesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné vplyvy na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdiu u potkanov sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto nálezy nie sú nevyhnutne ukazovateľom možných funkčných zmien u ľudí.

Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti po opakovanom podaní u opíc sa pri systémových expozíciách 4,6-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti po opakovanom podaní u potkanov pri systémových expozíciách 1,4-krát vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadne známky srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 1,4-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, a u opíc pri systémových expozíciách 4,6-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie peri- a postnatálneho vývoja u potkanov. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, posakonazol spôsobil kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Ako pri iných azolových protihubových látkach, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkami na steroidogézu, ktoré súvisia s liečbou.

Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 80

Simetikón

Benzoan sodný (E211)

Dihydrát citrónanu sodného

Monohydrát kyseliny citrónovej

Glycerol

Xantánová živica

Roztok glukózy

Oxid titaničitý (E171)

Syntetická cerešňová aróma obsahujúca benzylalkohol a propylénglykol

Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený obal: 2 roky

Po prvom otvorení obalu: 4 týždne.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

105 ml perorálnej suspenzie v 123 ml fľaši (jantárové sklo typ IV) uzatvorenej plastovým uzáverom (polypropylén) bezpečným pre deti a odmernou lyžičkou (polystyrén) s 2 ryskami: 2,5 ml a 5 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/321/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

25. október 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU
ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I, Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liék s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

FĽAŠA (Vonkajší obal)

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole SP 40 mg/ml perorálna suspenzia
posakonazol

2. LIEČIVO

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj roztok glukózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna 105 ml fľaša perorálnej suspenzie
Odmerná lyžička

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Akýkoľvek zvyšok lieku sa má po štyroch týždňoch po otvorení fľaše zlikvidovať.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/321/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PISME

Posaconazole SP

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLEAŠA (Nálepka na fľaši)

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole SP 40 mg/ml perorálna suspenzia
posakonazol

2. LIEČIVO

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj roztok glukózy.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna 105 ml fľaša perorálnej suspenzie
Odmerná lyžička

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Akýkoľvek zvyšok lieku sa má po štyroch týždňoch po otvorení fľaše zlikvidovať.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/321/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liék s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Posaconazole SP 40 mg/ml perorálna suspenzia posakonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Posaconazole SP a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Posaconazole SP
3. Ako užívať Posaconazole SP
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Posaconazole SP
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE POSACONAZOLE SP A NA ČO SA POUŽÍVA

Posaconazole SP patrí do skupiny liekov nazývaných triazolové protihubové látky. Tieto lieky sa používajú na prevenciu a liečbu širokého spektra hubových infekcií. Posaconazole SP účinkuje tým, že zabíja alebo zastavuje rast niektorých typov plesní, ktoré môžu spôsobiť infekcie u ľudí.

Posaconazole SP sa môže užívať na liečbu nasledovných typov hubových infekcií u dospelých:

- Infekcie spôsobené plesňami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi ako sú amfotericín B alebo itrakonazol, alebo keď sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- Infekcie spôsobené plesňami zo skupiny *Fusarium*, ktoré sa nezlepšili počas liečby amfotericínom B, alebo keď sa liečba amfotericínom B musela zastaviť;
- Infekcie spôsobené plesňami, vyvolávajúcejmi stavy známe ako chromoblastomykóza a mycetóm, ktoré sa nezlepšili počas liečby itrakonazolom, alebo keď sa liečba itrakonazolom musela zastaviť;
- Infekcie spôsobené plesňami nazývanými *Coccidioides*, ktoré sa nezlepšili počas liečby jedným alebo viacerými z nasledujúcich: amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol, alebo keď sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- Infekcie v ústach alebo v oblasti hrdla (známe ako „afty“) spôsobené hubami nazývanými *Candida*, ktoré sú novými infekciami.

Posaconazole SP sa môže používať na prevenciu hubových infekcií u pacientov s oslabeným imunitným systémom po liečbe inými liekmi alebo pre iné ochorenia.

2. SKÔR AKO UŽIJETE POSACONAZOLE SP

Neužívajte Posaconazole SP

- Keď ste alergický (precitlivený) na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Posaconazole SPu.
- Keď užívate lieky, ktoré obsahujú námeľové alkaloidy (používajú sa na liečbu migrén). Posakonazol môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi, čo môže viesť k závažnému zníženiu prúdenia krvi do niektorých častí tela a poškodeniu tkanív.

- Keď užívate niektorý z nasledujúcich liekov. Posakonazol môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi, čo môže viesť k veľmi závažným poruchám srdcového rytmu:
 - terfenadín (používa sa na liečbu alergií)
 - astemizol (používa sa na liečbu alergií)
 - cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov)
 - pimozid (používa sa na liečbu Tourettevej choroby)
 - halofantrín (používa sa na liečbu malárie)
 - chinidín (používa sa na liečbu nezvyčajného srdcového rytmu)
- Keď užívate simvastatín, lovastatín, atorvastatín a niektoré podobné lieky (nazývané inhibítory HMG-CoA reductázy alebo statíny), ktoré sa používajú na liečbu vysokého cholesterolu v krvi.

Pozrite si, prosím, časť „Užívanie iných liekov“ pre informácie o ďalších liekoch, ktoré môžu navzájom reagovať s Posaconazole SPom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Posaconazole SPu

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Okrem hore vymenovaných liekov, ktoré sa nesmú užívať s posakonazolom kvôli riziku porúch srdcového rytmu, existujú aj ďalšie lieky, ktoré spôsobujú riziko problémov so srdcovým rytmom. Keď sa tieto lieky užívajú s posakonazolom, srdcový rytmus sa môže zrýchliť. Prosím uistite sa, že ste Vášmu lekárovi povedali o všetkých liekoch, ktoré užívate (na predpis alebo bez predpisu).

Povedzte Vášmu lekárovi:

- Keď ste už mali alergickú reakciu na iné lieky zo skupiny azolov alebo triazolov. Toto zahŕňa ketokonazol, flukonazol, itrakonazol a vorikonazol.
- Keď máte alebo ste mali problémy s pečťou. Možno Vám počas užívania Posaconazole SPu budú musieť vykonať špeciálne krvné testy.
- Keď máte problémy s obličkami a užívate lieky, ktoré pôsobia na obličky.
- Keď sa u Vás vyvinula vážna hnačka alebo vracanie, pretože tieto stavy môžu znižovať účinnosť Posaconazole SPu.
- Keď Vám niekedy lekár povedal, že máte niektorý z nasledujúcich stavov:
 - nezvyčajnú krivku srdcového rytmu (EKG), ktorá odzrkadľuje problém nazývaný dlhý QTc interval
 - srdcovú slabosť alebo zlyhávame srdca
 - veľmi pomaly Vám bije srdce
 - akúkoľvek poruchu srdcového rytmu
 - akýkoľvek problém s množstvom draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi.

Prosím, všimnite si, že Posaconazole SP je určený na používanie len pre dospelých (starších ako 18 rokov).

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Prezrite si, prosím, horeuvedený zoznam liekov, ktoré sa nesmú užívať počas užívania Posaconazole SPu.

Sú tam uvedené aj ďalšie lieky, ktoré sa môžu niekedy podávať počas užívania Posaconazole SPu, ale je potrebná zvýšená opatrnosť.

Niektoré lieky môžu zvyšovať (môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov) alebo znižovať (môžu spôsobiť nedostatočnú účinnosť) hladiny posakonazolu v krvi.

Lieky, ktoré môžu znižovať hladiny posakonazolu v krvi, zahŕňajú:

- rifabutín a rifampicín (používajú sa na liečbu niektorých infekcií). Ak ste sa niekedy liečili rifabutínom, bude potrebné sledovať Váš krvný obraz a niektoré možné vedľajšie účinky rifabutínu;
- niektoré lieky používané na liečbu alebo prevenciu záchvatov, ako sú fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón;

- efavirenz, ktorý sa používa na liečbu HIV infekcie;
- lieky používané na zníženie žalúdočnej kyseliny, ako sú cimetidín a ranitidín alebo omeprazol a podobné lieky, ktoré sa nazývajú inhibítory protónovej pumpy.

Posaconazole SP môže zvyšovať (môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov) krvné hladiny niektorých iných liekov. Tieto zahŕňajú:

- vinkristín, vinblastín a iné vinka alkaloidy (používajú sa na liečbu rakoviny)
- cyklosporín (používa sa v transplantačnej chirurgii)
- takrolimus a sirolimus (používajú sa v transplantačnej chirurgii)
- rifabutín (používa sa na liečbu niektorých infekcií)
- lieky používané na liečbu HIV nazývané inhibítory proteáz (vrátane lopinaviru a atazanaviru, ktoré sa podávajú s ritonavírom) a inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy (NNRTI)
- midazolam, triazolam, alprazolam a niektoré podobné lieky nazývané benzodiazepíny (používajú sa ako sedatíva alebo na uvoľnenie svalov)
- diltiazem, verapamil, nifedipín, nisoldipín a niektoré iné z liekov nazývaných blokátory vápnikových kanálov (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku)
- digoxín (používa sa na liečbu srdcového zlyhania)
- deriváty sulfonylmočoviny, ako je glipizid (používajú sa na liečbu vysokého krvného cukru).

Užívanie Posaconazole SPu s jedlom a nápojmi

Posaconazole SP sa má užívať s jedlom alebo, ak nie ste schopný tolerovať jedlo, s výživovým doplnkom, aby sa zlepšilo vstrebávanie po vnútornom užití. Pozri časť 3 tejto písomnej informácie pre viac informácií o tom, ako užívať suspenziu.

Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, keď ste alebo si myslíte, že ste tehotná pred tým, ako začnete užívať Posaconazole SP. Neužívajte Posaconazole SP, keď ste tehotná, pokiaľ Vám to nepovedal Váš lekár. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania Posaconazole SPu používať účinnú antikoncepciu. Ak počas liečby Posaconazole SPom otehotníte, informujte o tom bezodkladne Vášho lekára.

Počas liečby Posaconazole SPom nedojčíte.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neexistujú údaje o účinku Posaconazole SPu na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Informujte Vášho lekára, keď sa u Vás vyskytnú akékoľvek účinky, ktoré môžu spôsobiť problémy s vedením vozidla alebo s používaním iných strojov, ako sú ospalosť alebo rozmazané videnie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Posaconazole SPu

Posaconazole SP obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5ml suspenzie. Tento liek nesmiete užívať, keď máte stav nazývaný glukózovo-galaktózová malabsorpcia. Keď si z nejakého dôvodu potrebujete sledovať príjem cukru, musíte si toto množstvo glukózy zaznamenať.

3. AKO UŽÍVAŤ POSACONAZOLE SP

Posaconazole SP musíte užívať iba tak, ako Vám to predpísal Váš lekár. Váš lekár bude sledovať Vašu odpoveď na liečbu a Váš stav, aby určil, ako dlho Vám treba podávať Posaconazole SP a či je potrebné zmeniť Vašu dennú dávku.

Indikácia	Dávka
Liečba refraktérnych hubových infekcií	Užívajte 400 mg (dve 5 ml lyžičky) suspenzie dvakrát denne s jedlom alebo s výživovým doplnkom v prípade, že nie ste schopný tolerovať jedlo. Ak nemôžete prijímať potravu alebo výživový doplnok, Váš lekár Vám povie, aby ste užívali 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) štyrikrát denne.
Počiatočná liečba aftov	Prvý deň liečby užite 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) jedenkrát. Po prvom dni užívajte 100 mg (2,5 ml) raz denne s jedlom alebo s výživovým doplnkom v prípade, že nie ste schopný tolerovať jedlo.
Prevenia závažných hubových infekcií	Užívajte 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) trikrát denne s jedlom alebo s výživovým doplnkom v prípade, že nie ste schopný tolerovať jedlo.

Ak užijete viac Posaconazole SPu ako máte

Ak sa obávate, že ste užili príliš veľa lieku, ihneď kontaktujte Vášho lekára alebo odborného zdravotníckeho pracovníka.

Ak zabudnete užiť Posaconazole SP

Ak ste vynechali dávku, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete a potom pokračujte ako predtým. Ak je už však takmer čas na Vašu ďalšiu dávku, užite ju ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili zabudnutú dávku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Posaconazole SP môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté vedľajšie účinky (objavujúce sa najmenej u 1 zo 100 pacientov) sú:

bolesť hlavy, závrat, znížená citlivosť alebo pálenie
ospalosť
nauzea (celkový pocit akoby ste boli chorý alebo choroba), strata chuti do jedla, bolesť žalúdka, hnačka, žalúdočné ťažkosti, vracanie, nadúvanie, sucho v ústach
abnormálne testy funkcie pečene
kožná vyrážka
slabosť, únava
zníženie počtu bielych krviniek (čo môže zvýšiť riziko infekcií)
horúčka
nezvyčajné množstvá solí v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky (objavujúce sa najmenej u 1 z 1 000 pacientov) sú:

anémia, nízky počet buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú krvi zrážať sa, nízke počty niektorých typov bielych krviniek, zväčšenie lymfatických uzlín
alergická reakcia
vysoké hladiny glukózy v krvi
poruchy citlivosti alebo pohyblivosti, tras, záchvaty
problémy so srdcovým rytmom vrátane veľmi rýchlej srdcovej činnosti (palpitácie), nezvyčajné výsledky vyšetrení srdca (ako je EKG, ktoré zobrazuje srdcový rytmus)
vysoký alebo nízky krvný tlak
zápal pankreasu
zápal pečene, poškodenie pečene, žltáčka (žltá farba kože alebo očí)
problémy s funkciou obličiek, zlyhanie obličiek
porucha menštruácie
rozmazané videnie
strata vlasov, svrbenie

vriedky v ústach
trیاška, celkový pocit choroby alebo slabosti
difúzna bolesť tela vrátane bolesti svalov a kĺbov, bolesť chrbta
zadržiavanie tekutiny, zmeny hladín liekov v krvi.

Zriedkavé vedľajšie účinky (objavujúce sa najmenej u 1 z 10 000 pacientov) sú:

zápal pľúc a iné poškodenie pľúc
nízke počty všetkých krvných buniek, porucha zrážania krvi, krvácanie
závažné alergické reakcie vrátane rozsiahlej kožnej vyrážky s pľuzgiermi a olupovania kože
znížená funkcia nadobličky
porucha funkcie mozgu, mdloby
náhle zmeny správania, problémy s myslením alebo so schopnosťou hovoriť
bolesť, slabosť, porucha citlivosti alebo pálenie v rukách alebo nohách
depresia
dvojité videnie, slepé alebo tmavé škvrny v zornom poli
problémy so sluchom
zlyhávanie srdca alebo srdcový infarkt, poruchy srdcového rytmu
mozgová príhoda, krvné zrazeniny v mozgu, končatinách alebo pľúcach
krvácanie do čreva
zápal alebo zlyhanie pečene, zriedkavo vedúce k úmrtiu
zväčšenie pečene a sleziny, citlivá pečeň
kožná vyrážka s pľuzgiermi, rozsiahle červené zmeny farby kože spôsobené krvácaním pod kožu
zápal obličiek
bolesť prsníka
opuch tváre alebo jazyka.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ POSACONAZOLE SP

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neuchovávajte v mrazničke.

Nepoužívajte Posaconazole SP po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Ak Vám vo fľaši zostala suspenzia dlhšie ako štyri týždne po prvom otvorení fľaše, nesmiete ju použiť. Prosím, vráťte fľašu obsahujúcu akýkoľvek zvyšok suspenzie Vášmu lekárovi.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Posaconazole SP obsahuje

- Liečivo v perorálnej suspenzii Posaconazole SP je posakonazol. Každý mililiter perorálnej suspenzie obsahuje 40 miligramov posakonazolu.
Ďalšie zložky v suspenzii sú polysorbát 80, simetikón, benzoan sodný (E 211), dihydrát citrónanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, glycerol, xantánová živica, roztok glukózy, oxid titaničitý (E 171), syntetická čerešňová aróma obsahujúca benzylalkohol a propylénglykol a čistená voda.

Ako vyzerá Posaconazole SP a obsah balenia

Posaconazole SP je biela perorálna suspenzia s čerešňovou arómou balená v množstve 105 ml vo fľašiach z jantárového skla. S každou fľašou sa dodáva odmerná lyžička na odmeranie 2,5 a 5 ml perorálnej suspenzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

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

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tél: + 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 Αλμους
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 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

BL 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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>