

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Posaconazole SP 40 mg/ml peroralna suspenzija

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna suspenzija

Bela suspenzija

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Posaconazole SP je indiciran za uporabo pri zdravljenju naslednjih glivičnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- invazivne aspergiloze, pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na amfotericin B ali itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil;
- fusarioze, pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B;
- kromoblastomikoze in micetoma, pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na itrakonazol ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itrakonazola;
- kokcidioidomikoze, pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na amfotericin B, itrakonazol ali flukonazol ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil;
- orofaringealna kandidoza: kot terapija prve izbire pri bolnikih s hudo okužbo ali pri tistih z imunskim pomanjkanjem, pri katerih pričakujemo, da bo odziv na topikalno terapijo slab.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali odsotnost izboljšanja po najmanj 7-dnevni predhodni učinkoviti antimikotični terapiji s terapevtskimi odmerki.

Posaconazole SP je indiciran tudi za profilakso invazivnih glivičnih okužb pri naslednjih bolnikih:

- pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih pričakujemo, da bodo imeli zaradi tega dolgotrajnejšo nevtropenijo ter obstaja pri njih veliko tveganje za nastanek invazivnih glivičnih okužb;
- pri prejemnikih transplantata krvotvornih matičnih celic (HSCT), ki so na visokoodmerni imunosupresivni terapiji zaradi reakcije presadka proti gostitelju in pri katerih obstaja veliko tveganje za nastanek invazivnih glivičnih okužb.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju glivičnih okužb ali v podporni negi pri bolnikih z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

## Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

| Indikacija   | Odmerek in trajanje terapije   |
|--|--|
| Rezistentne invazivne glivične okužbe (IFI) ali bolniki, ki ne prenašajo zdravila in imajo IFI | 400 mg (10 ml) dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki ne morejo jesti hrane ali uživati prehranskih dodatkov, je treba zdravilo Posaconazole SP dajati v odmerku 200 mg (5 ml) štirikrat na dan.<br>Trajanje terapije je odvisno od stopnje jakosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.   |
| Orofaringealna kandidioza  | Polnilni odmerek 200 mg (5 ml) enkrat na dan prvi dan, potem pa 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan še 13 dni.<br>Vsak odmerek zdravila Posaconazole SP naj bolnik jemlje s hrano. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, pa naj zdravilo zaužijejo s prehranskim dodatkom, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu.  |
| Profilaksa invazivnih glivičnih okužb  | 200 mg (5 ml) trikrat na dan. Vsak odmerek zdravila Posaconazole SP naj bolnik jemlje s hrano. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, pa naj zdravilo zaužijejo s prehranskim dodatkom, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu.<br>Trajanje terapije je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Posaconazole SP začeti več dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvišanju števila nevtrofilcev nad $500 \text{ celic/mm}^3$ . |

Pri bolnikih s hudimi prebavnimi motnjami (npr. s hudo drisko) so na voljo omejeni farmakokinetični podatki. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati, da ugotovite morebitne glivične okužbe.

Peroralno suspenzijo je treba pred uporabo dobro pretresti.

Uporaba pri ledvični okvari: Vpliva ledvične okvare na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato ni priporočil za prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri jetrni okvari: Farmakokinetični podatki za bolnike z jetrno okvaro so skopi, zato ni mogoče dati priporočil za prilagajanje odmerka. Pri majhnem številu preiskovancev iz študij, ki so imeli jetrno okvaro, je prišlo do povečanja izpostavljenosti zdravilu in razpolovne dobe zdravila, z zmanjšanjem delovanja jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporaba pri otrocih: Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni, zato posakonazol ni priporočljiv za uporabo pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar bi vodilo do podaljšanja intervala QTc, redko pa tudi do pojava torsades de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci HMG-CoA reduktaze, simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost: Ni podatkov o navzkrižni senzibilizaciji med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki. Pri predpisovanju zdravila Posaconazole SP bolnikom, ki so preobčutljivi za druge azole, je potrebna previdnost.

Jetrna toksičnost: Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o jetrnih učinkih (npr. blago do zmerno zvišanje vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze in skupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišani izvidi preiskav delovanja jeter so bili običajno reverzibilni po prenehanju terapije, v nekaterih primerih pa so se ti izvidi povrnili na normalo že brez prekinitve terapije. O hujših jetrnih učinkih s smrtnim izidom so poročali redko.

Posakonazol morate uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. Pri teh bolnikih lahko podaljšana razpolovna doba izločanja vodi do povečane izpostavljenosti zdravilu.

Spremljanje delovanja jeter: Bolnike, ki se jim pojavijo nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter med zdravljenjem z zdravilom Posaconazole SP, morate rutinsko spremljati, da ugotovite morebiten pojav hujše jetrne poškodbe. V spremljanje bolnika vključite tudi laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej preiskave delovanja jeter in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, po potrebi prekinite zdravljenje z zdravilom Posaconazole SP.

Podaljšanje intervala QTc: Nekateri azole so povezovali s podaljšanjem intervala QTc. Zdravila Posaconazole SP ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Zdravilo Posaconazole SP uporabljajte previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k aritmijam, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatične aritmije,
- sočasno uporabo z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (drugimi, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika morate spremljati, da ugotovite morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, še posebej motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpravite pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Posakonazol je zaviralec CYP3A4 in ga smete med zdravljenjem z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4, uporabljati le v posebnih primerih (glejte poglavje 4.5).

Rifabutin: Izogibajte se sočasni uporabi rifabutina s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz in cimetidin: Koncentracija posakonazola je lahko signifikantno znižana pri kombiniranju s temi zdravili, zato se morate izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze v 5 ml peroralne suspenzije. Bolniki z motnjo malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Učinki drugih zdravil na posakonazol:

Posakonazol se presnovi prek UDP glukuronidacije (encimi 2. faze) in je substrat za odtok p-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kvinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh presnovnih poti očistka zdravila lahko torej vsak zase zvišajo ali znižajo plazemske koncentracije posakonazola.

*Rifabutin* (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, vrednost AUC za posakonazol (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Izogibajte se sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina), razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na plazemsko koncentracijo rifabutina glejte tudi spodaj.

*Efavirenz* (v odmerku 400 mg enkrat na dan) je zmanjšal vrednost  $C_{max}$  za posakonazol za 45 %, vrednost AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je torej treba izogibati, razen če koristi za bolnika odtehtajo morebitno tveganje.

*Fenitoin* (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  posakonazola za 41 %, vrednost AUC za posakonazol pa za 50 %. Izogibajte se sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona), razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

*Antagonisti receptorjev  $H_2$  in zaviralci protonске črpalke*: Ko so posakonazol uporabljali skupaj s cimetidinom (400 mg dvakrat na dan), so bile plazemske koncentracije posakonazola ( $C_{max}$  in AUC) zmanjšane za 39 % zaradi zmanjšane absorpcije. Izogibajte se sočasni uporabi posakonazola in cimetidina, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Učinka drugih antagonistov receptorjev  $H_2$  (npr. famotidin, ranitidin) in zaviralcev protonске črpalke (npr. omeprazol), ki lahko zmanjšajo kislost v želodcu za več ur, na plazemske koncentracije posakonazola še niso proučevali, vendar bi lahko prišlo do zmanjšanja biološke uporabnosti, zato se je potrebno sočasni uporabi izogibati, če je le mogoče.

##### Učinki posakonazola na druga zdravila:

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov za CYP3A4 lahko povzroči veliko povečanje izpostavljenosti tem substratom, kar kažejo tudi ugotovljeni učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 svetujemo previdnost in lahko bo tudi potrebno zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Če posakonazol uporabljate sočasno s substrati CYP3A4, ki se uporabljajo peroralno in pri katerih je povečanje plazemske koncentracije lahko povezano z nesprijemljivimi neželenimi pojavi, morate skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene pojave in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Opravljenih je bilo več študij interakcij posakonazola z drugimi zdravili pri zdravih prostovoljcih, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli isti odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 pa je lahko nekoliko manjši pri bolnikih kot pri zdravih prostovoljcih in pričakujemo lahko, da se bo razlikoval med posameznimi bolniki zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe s posakonazolom na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko spreminja tudi pri posameznem bolniku, razen če prejme posakonazol na strogo standardiziran način s hrano, glede na velik vpliv hrane na izpostavljenost posakonazolu (glejte poglavje 5.2).

##### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4):*

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje plazemske koncentracije teh zdravil, kar bi vodilo do podaljšanja intervala QTc, redko pa tudi do pojava torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

*Ergot alkaloidi:* Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo ergot alkaloidov (ergotamina in dihidroergotamina), kar lahko vodi do ergotizma. Sočasna uporaba posakonazola in ergot alkaloidov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki se presnovijo s CYP3A4* (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin): Posakonazol lahko bistveno poveča plazemske koncentracije zaviralcev HMG-CoA reduktaze, ki se presnovijo s CYP3A4. Pri sočasni uporabi posakonazola z zaviralci HMG-CoA reduktaze je potrebno zdravljenje prekiniti, ker so bile zvišane koncentracije povezane z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

*Vinka alkaloidi:* Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo vinka alkaloidov (npr. vinkristina in vinblastina), kar lahko vodi do nevrotoksičnosti, zato se morate izogibati sočasni uporabi posakonazola in vinka alkaloidov, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Če pa ta zdravila kljub temu uporabljate sočasno, priporočamo, da po potrebi prilagodite odmerek vinka alkaloidov.

*Rifabutin:* Posakonazol je povečal  $C_{max}$  rifabutina za 31 %, vrednost AUC za rifabutin pa za 72 %. Izogibajte se sočasni uporabi posakonazola in rifabutina, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj: Učinki rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). Če pa ta zdravila kljub temu uporabljate sočasno, priporočamo skrbno spremljanje celotne krvne slike in morebitnih neželenih pojavov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uvečitisa).

*Ciklosporin:* Pri bolnikih s presajenim srcem na stalnih odmerkih ciklosporina je posakonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan povečal koncentracijo ciklosporina, zaradi česar je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih zvišane koncentracije ciklosporina, ki je vodila do resnih neželenih pojavov, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom pri bolnikih, ki že prejemajo ciklosporin, je treba zmanjšati odmerek ciklosporina (npr. na približno tri četrtine sedanjega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi tako med sočasno uporabo kot po ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi tudi prilagoditi odmerek ciklosporina.

*Takrolimus:* Posakonazol je povečal  $C_{max}$  takrolimusa za 121 %, vrednost AUC za takrolimus pa za 358 % (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase). V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale hospitalizacijo in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom pri bolnikih, ki že prejemajo takrolimus, je potrebno zmanjšati odmerek takrolimusa (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Po uvedbi zdravljenja s posakonazolom, med sočasno uporabo in ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom morate koncentracijo takrolimusa v krvi pazljivo spremljati in ustrezno prilagoditi odmerke takrolimusa.

*Sirolimus:* Pri večkratni peroralni uporabi posakonazola (v odmerkih 400 mg dvakrat na dan v času 16 dni) se je vrednost  $C_{max}$  za sirolimus pri zdravih prostovoljcih (ki so prejeli 2-mg enkratni odmerek) povečala v povprečju za 6,7-krat, vrednost AUC pa za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar lahko pričakujemo, da bo zaradi spremenljive stopnje izpostavljenosti posakonazolu tudi njegov učinek spremenljiv. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji morate izogibati, kadarkoli je to mogoče. Če pa menite, da je uporaba posakonazola nujna, potem priporočamo, da ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom močno zmanjšate odmerek sirolimusa in zelo pogosto merite najnižje koncentracije sirolimusa v bolnikovi polni krvi. Koncentracijo sirolimusa torej izmerite ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagodite odmerke sirolimusa. Opozarjamo, da se med sočasno uporabo sirolimusa s posakonazolom spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo vrednostjo AUC. Zaradi tega lahko najnižje koncentracije sirolimusa, ki sicer še sodijo v običajni razpon terapevtskih koncentracij, dejansko pomenijo koncentracije pod terapevtskimi vrednostmi. Zato bi se morali truditi, da bodo najnižje koncentracije sirolimusa ves čas v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona in pazorno spremljati klinične znake in simptome pri bolniku ter laboratorijske parametre in izvide tkivnih biopsij.

*Zaviralci proteaze HIV:* Ker so zaviralci proteaze HIV substrati izoencima CYP3A4, lahko pričakujemo, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Pri sočasni uporabi peroralnega posakonazola (v odmerku 400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) v času 7 dni pri zdravih preiskovancih se je vrednost  $C_{max}$  za atazanavir povečala v povprečju za 2,6-krat, vrednost AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po sočasni uporabi peroralnega posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) v času 7 dni pri zdravih preiskovancih se je vrednost  $C_{max}$  za atazanavir povečala v povprečju za 1,5-krat, vrednost AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem plazemske koncentracije bilirubina. Med sočasno uporabo posakonazola priporočamo pogosto spremljanje bolnika, da boste lahko ugotovili morebitne neželene učinke in toksičnost protiretrovirusnih zdravil, ki so substrati za CYP3A4.

*Midazolam in ostali benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4:* V študiji pri zdravih prostovoljcih je posakonazol (v odmerku 200 mg enkrat na dan 10 dni) povečal izpostavljenost (t.j. vrednost AUC) za intravensko dan midazolam (v odmerku 0,05 mg/kg) za kar 83 %. V neki drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je dajanje večkratnih peroralnih odmerkov posakonazola (v odmerku 200 mg dvakrat na dan v času 7 dni) povečalo vrednost  $C_{max}$  za intravensko dan midazolam (0,4-mg enkratni odmerek) v povprečju za 1,3-krat, vrednost AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Posakonazol v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečal vrednost  $C_{max}$  za intravensko dan midazolam za 1,6-krat, vrednost AUC pa za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala vrednost  $C_{max}$  za peroralno zaužit midazolam (2-mg enkratni peroralni odmerek) za 2,2-krat, vrednost AUC pa za 4,5-krat. Poleg tega je med sočasno uporabo peroralno zaužit posakonazol (v 200-mg ali 400-mg odmerku) podaljšal srednjo končno razpolovno dobo midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur.

Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo priporočamo, da pri sočasni uporabi posakonazola in kateregakoli benzodiazepina, ki se presnavlja z izoencimom CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), po potrebi prilagodite odmerjanje.

*Zaviralci kalcijevih kanalov, ki se presnovijo s CYP3A4* (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin): Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje za ugotovitev neželenih sopojavov in toksičnosti v zvezi z zaviralci kalcijevih kanalov. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalov.

*Digoksin:* Dajanje drugih azolov je bilo povezano s povečanjem koncentracije digoksina. Zato lahko posakonazol poveča plazemsko koncentracijo digoksina in ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s posakonazolom je potrebno spremljanje koncentracije digoksina.

*Sulfonilureje:* Pri sočasni uporabi glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih zmanjšala koncentracija glukoze. Pri diabetikih je priporočljivo spremljanje koncentracije glukoze.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi posakonazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem. Zdravila posakonazol ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če korist za mater očitno odtehta potencialno tveganje za plod.

Posakonazol se izloča v mleko pri doječih podganah (glejte poglavje 5.3). Izločanja posakonazola v materino mleko pri človeku niso raziskovali. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom mora mati prenehati z dojenjem.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu posakonazola na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

#### 4.8 Neželeni učinki

Varnost posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, ki so bili vključeni v klinična preskušanja, ter na podlagi izkušenj v obdobju trženja. Med najpogosteje prijavljenimi resnimi z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili slabost, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvečana vrednost bilirubina.

| <b>Preglednica 2. Z zdravljenjem povezani neželeni dogodki (TRAE)</b><br>razporejeni po organskih sistemih in pogostnosti<br><i>pogosti (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); občasni (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); redki (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</i> |   |
|--|---|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:  | nevtropenija<br>trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija<br>hemolitično uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitve                         |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b><br>Občasni:<br>Redki:   | alergijske reakcije<br>preobčutljivostne reakcije   |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Redki:   | insuficienca nadledvične žleze, zmanjšane vrednosti gonadotropinov v krvi   |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Pogosti:<br>Občasni:  | motnje ravnovesja elektrolitov, anoreksija<br>hiperglikemija  |
| <b>Psihiatrične motnje</b><br>Redki:   | psihotične motnje, depresija  |
| <b>Bolezni živčevja</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:  | parestezije, omotica, somnolenca, glavobol<br>konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor<br>cerebrovaskularni insult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa  |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Občasni:<br>Redki:  | zamegljen vid<br>diplopija, skotomi   |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b><br>Redki:   | motnje sluha  |
| <b>Srčne bolezni</b><br>Občasni:<br>Redki:   | sindrom dolgega intervala QT <sup>s</sup> , nenormalen elektrokardiogram <sup>s</sup> , palpitacije<br>torsades de pointes, nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčna odpoved, miokardni infarkt |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Občasni:<br>Redki:   | hipertenzija, hipotenzija<br>pljučna embolija, globoka venska tromboza  |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>   |   |

|  |   |
|--|---|
| Redki:   | pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                      |   |
| Pogosti:   | bruhanje, slabost, trebušne bolečine, driska, dispepsija, suha usta, napenjanje                                 |
| Občasni:   | pankreatitis  |
| Redki:   | krvavitve v prebavilih, ileus   |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 |   |
| Pogosti:   | zvišani testi delovanja jeter (zvišan ALT, zvišan AST, zvišan bilirubin, zvišana alkalna fosfataza, zvišan GGT) |
| Občasni:   | hepatocelularne poškodbe*, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija   |
| Redki:   | jetna odpoved, holestatski hepatitis, holestaza, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks             |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              |   |
| Pogosti:   | izpuščaj  |
| Občasni:   | razjede v ustih, alopecija  |
| Redki:   | Stevens-Johnsonov sindrom, vezikulozni izpuščaj   |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> |   |
| Občasni:   | bolečine v hrbtu  |
| <b>Bolezni sečil</b>   |   |
| Občasni:   | akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, zvišana vrednost kreatinina v krvi, renalna tubularna acidoza,       |
| Redki:   | intersticijski nefritis   |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           |   |
| Občasni:   | menstrualne motnje  |
| Redki:   | bolečine v dojkah   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       |   |
| Pogosti:   | pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost   |
| Občasni:   | edem, bolečine, mrzlica, slabo počutje  |
| Redki:   | edem jezika, obrazni edem   |
| <b>Preiskave</b>   |   |
| Občasni:   | spremenjene koncentracije zdravil   |

<sup>§</sup> glejte poglavje 4.4.

\* V času spremljanja v obdobju trženja so poročali o hudi jetrni okvari s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi preskušnji bolniki, ki so prejeli odmerke posakonazola do 1600 mg/dan, so opazili neželene učinke, ki se niso razlikovali od tistih, prijavljenih pri bolnikih, ki so jemali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje so ugotovili pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal odmerek 1200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni opazil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje – derivati triazola  
Oznaka ATC: J02A C04.

#### Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol 14 $\alpha$ -demetilazo (CYP51), ki katalizira nujno stopnjo v biosintezi ergosterola.

#### Mikrobiologija

Pokazali so, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: *Aspergillus* sp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sp. (*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* in vrste *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*, vendar so klinični podatki zaenkrat še preveč omejeni, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

#### Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

#### Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih terapij naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih terapij, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da bo kombinirana terapija prinesla dodatno korist.

#### Farmakokinetika in farmakodinamični količniki

Opazili so korelacijo med količnikom celotne izpostavljenosti zdravilu deljeno z vrednostjo MIK (AUC/MIK) in kliničnim izidom. Kritični količnik za preiskovance, ki imajo okužbo z *Aspergillusom*, je bil ~200. Še posebej je pomembno, da skušate zagotoviti doseganje največje plazemske koncentracije pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom* (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja in učinkih hrane na absorpcijo).

#### Klinične izkušnje

##### *Invazivna aspergiloza*

Peroralni posakonazol 800 mg dan v deljenih odmerkih so ovrednotili za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z boleznijo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itraconazol ter pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil v neprimerjalnem preskušanju zadnje možnosti terapije. Klinične izide pri bolnikih so primerjali z izidi za zunanjo kontrolno skupino na osnovi retrospektivnega pregleda medicinske dokumentacije bolnikov. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, ki so bili zdravljeni z razpoložljivimi zdravili (kot zgoraj), in sicer večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večino primerov aspergiloze so ocenili za odporne na predhodno terapijo, tako v skupini za posakonazol (88 %) kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot je prikazano v preglednici 3, je bil dober odziv (popolna ali delna ozdravitev) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, v primerjavi s 26 % bolnikov v zunanji skupini. Ker pa to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, morate vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino pazljivo vrednotiti.

**Preglednica 3.** Skupna učinkovitost posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

|   | Posakonazol   | Zunanja kontrolna skupina |
|---|---------------|---------------------------|
| Skupni odziv  | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %)              |
| <b>Uspešnost po vrstah</b>                                  |               |                           |
| Vse mikološko potrjeno <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup> | 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 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fusariozo, so uspešno pozdravili posakonazolom 800 mg/dan v deljenih odmerkih, ki so jih dajali mediano vrednost časa 124 dni ter do 212 dni. Med 18 bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itrakonazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itrakonazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

*Kromoblastomikoza ali micetom*: 9 od 11 bolnikov je bilo uspešno zdravljenih s posakonazolom 800 mg/dan v deljenih odmerkih v času (mediana vrednost) 268 dni in do 377 dni. 5 od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi* in 4 so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* sp.

*Kokcidioidomikoza*: 11 od 16 bolnikov je bilo uspešno zdravljenih (ob koncu zdravljenja popolna ali delna odprava znakov in simptomov, prisotnih na začetku) s posakonazolom 800 mg/dan v deljenih odmerkih v času (mediana vrednost) 296 dni in do 460 dni.

*Zdravljenje orofaringealne kandidiaze, občutljive na azole (OPC)*

Randomizirana, za ocenjevalce slepa kontrolirana študija je bila opravljena pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so imeli na azole občutljivo orofaringealno kandidiazo (pri večini bolnikov v tej študiji so na začetku študije izolirali *C. albicans*). Primarni parameter učinkovitosti je bila klinična uspešnost (opredeljena kot ozdravitev ali izboljšanje stanja) po 14 dneh zdravljenja. Bolnike so zdravili s posakonazolom ali s peroralno suspenzijo flukonazola (tako posakonazol kot flukonazol so odmerjali na naslednji način: 100 mg dvakrat na dan 1 dan, potem pa 100 mg enkrat na dan 13 dni).

Vrednosti kliničnega odziva iz zgornje študije so prikazane v Preglednici 4 v nadaljevanju. Za posakonazol so pokazali, da po klinični uspešnosti, ugotovljeni na 14. dan in 4 tedne po koncu zdravljenja, ni nič slabši od flukonazola.

**Preglednica 4.** Klinična uspešnost pri orofaringealni kandidiazi

| Končni rezultat                                 | Posakonazol      | Flukonazol       |
|---|------------------|------------------|
| Klinična uspešnost na 14. dan                   | 91,7 % (155/169) | 92,5 % (148/160) |
| Klinična uspešnost 4 tedne po koncu zdravljenja | 68,5 % (98/143)  | 61,8 % (84/136)  |

Klinična uspešnost je bila opredeljena kot število primerov, pri katerih so ocenili pozitiven klinični odziv (ozdravitev ali izboljšanje stanja), deljeno s skupnim številom primerov, ki so bili primerni za analizo.

*Profilaksa invazivnih glivičnih okužb (IFI) (študiji 316 in 1899)*

Opravljeni sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek invazivnih glivičnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepo preskušanje uporabe peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s flukonazolom v kapsulah (400 mg enkrat na dan) pri prejemnikih alogenskega transplantata z boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD). Primarni končni rezultat učinkovitosti je bila incidenca dokazanih oziroma verjetnih IFI 16 tednov po

<sup>1</sup> Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznanе vrste

randomizaciji, kar je ugotavljala neodvisna komisija zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni končni rezultat je bila incidenca dokazane oziroma verjetne IFI v obdobju na terapiji (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Srednja dolžina zdravljenja je bila 80 dni za posakonazol in 77 dni za flukonazol.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija uporabe peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s suspenzijo flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralno raztopino itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni končni rezultat učinkovitosti je bila incidenca dokazane oziroma verjetne IFI, kar je ugotavljala neodvisna komisija zunanjih strokovnjakov na slep način, v obdobju na terapiji. Ključni sekundarni končni rezultat je bila incidenca dokazane oziroma verjetne IFI 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila novodiagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Srednja dolžina zdravljenja je bila 29 dni za posakonazol in 25 dni za flukonazol oziroma itrakonazol.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša okužba, ki se je pojavila kljub zdravljenju. Za izsledke obeh študij glejte Preglednici 5 in 6. V primerjavi s kontrolno skupino je bilo pri bolnikih, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, manj okužb z *Aspergillus*-om kljub zdravljenju.

**Preglednica 5.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivičnih okužb

| Študija  | Posakonazol | Kontrolna skupina <sup>a</sup> | Vrednost p |
|--|-------------|--------------------------------|------------|
| <b>Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi IFI</b> |             |                                |            |
| <b>Obdobje na terapiji<sup>b</sup></b>                           |             |                                |            |
| 1899 <sup>d</sup>  | 7/304 (2)   | 25/298 (8)                     | 0,0009     |
| 316 <sup>e</sup>   | 7/291 (2)   | 22/288 (8)                     | 0,0038     |
| <b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>                      |             |                                |            |
| 1899 <sup>d</sup>  | 14/304 (5)  | 33/298 (11)                    | 0,0031     |
| 316 <sup>d</sup>   | 16/301 (5)  | 27/299 (9)                     | 0,0740     |

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je šlo tu za obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: vsi randomizirani

e: vsi zdravljeni

**Preglednica 6.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivičnih okužb

| Študija  | Posakonazol | Kontrolna skupina <sup>a</sup> |  |
|--|-------------|--------------------------------|--|
| <b>Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo</b> |             |                                |  |
| <b>Obdobje na terapiji<sup>b</sup></b>                               |             |                                |  |
| 1899 <sup>d</sup>  | 2/304 (1)   | 20/298 (7)                     |  |
| 316 <sup>e</sup>   | 3/291 (1)   | 17/288 (6)                     |  |
| <b>Določeno časovno obdobje<sup>c</sup></b>                          |             |                                |  |
| 1899 <sup>d</sup>  | 4/304 (1)   | 26/298 (9)                     |  |
| 316 <sup>d</sup>   | 7/301 (2)   | 21/299 (7)                     |  |

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je šlo tu za obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji, v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: vsi randomizirani

e: vsi zdravljeni

V študiji 1899 so opazili bistveno zmanjšanje umrljivosti iz vseh vzrokov v prid posakonazolu [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji bistveno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na stopnjo preživetja so pokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti (p= 0,0354), pa tudi smrti, povezane z IFI (p = 0,0209).

V študiji 316 je bila skupna umrljivost podobna (POS, 25 %; FLU, 28 %), vendar je bil odstotek smrtnih primerov v povezavi z IFI bistveno manjši v skupini, ki je prejela POS (4/301), kot pri skupini, ki je prejela FLU (12/299; p= 0,0413).

#### Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so zdravili z 800 mg/dan v študiji uporabe zdravila pri invazivnih glivičnih okužbah. Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov so sklepali, da je profil varnosti zdravila podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Poleg tega je dvanajst bolnikov, starih od 13 do 17 let, prejelo 600 mg/dan za profilakso invazivnih glivičnih okužb (študiji 316 in 1899). Profil varnosti zdravila pri teh bolnikih, mlajših od 18 let, je videti podoben kot pri odraslih. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri 10 od teh pediatričnih bolnikov je videti farmakokinetični profil podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, še nista bili ugotovljeni.

#### Ocena elektrokardiograma

Od 173 zdravih prostovoljcev in prostovoljk, starih od 18 do 85 let, so pridobili večkratne, časovno usklajene EKG-je, zbrane v 12-urnem obdobju, in sicer pred in med uporabo posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužitih z zelo mastno hrano) in pri tem niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb srednje vrednosti intervala QTc (Fridericia) glede na začetno vrednost.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Posakonazol se absorbira z mediano vrednostjo  $t_{max}$  3 ure (nahranjeni bolniki). Farmakokinetika posakonazola je linearna po enkratnem in večkratnem dajanju odmerkov do 800 mg, zaužitih z zelo mastno hrano. Pri dajanju odmerkov nad 800 mg na dan bolnikom in zdravim prostovoljcem niso opazili nobenega nadaljnjega povečanja izpostavljenosti zdravilu. Na tešče se je vrednost AUC povečala manj kot bi bilo sorazmerno odmerku nad 200 mg. Pri zdravih prostovoljcih na tešče so pokazali, da razdelitev celotnega dnevnega odmerka (800 mg) na 200 mg štirikrat na dan v primerjavi s 400 mg dvakrat na dan poveča izpostavljenost posakonazolu za 58 % v času 48 ur.

### Vpliv hrane na peroralno absorpcijo pri zdravih prostovoljcih

Vrednost AUC za posakonazol je približno 2,6-krat večja pri uživanju z hrano brez maščob ali s prehranskim dodatkom (14 gramov maščobe) in 4-krat večja pri uživanju z hrano z veliko maščob (~ 50 gramov maščobe) kot pri uživanju zdravila na tešče. Posakonazol naj bi bolniki jemali s hrano ali s prehranskim dodatkom (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Posakonazol se počasi absorbira in počasi izloča, z velikim navideznim porazdelitvenim volumnom (1774 litrov) in se v veliki meri veže na beljakovine ( $> 98$  %), predvsem na serumski albumin.

### Presnova

Posakonazol nima nobenega glavnega presnovka v krvi in malo je verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v krvi je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). Presnovki, izločeni v seč in blato, zajemajo približno 17 % danega radioaktivno označenega odmerka.

### Izločanje

Posakonazol se izloča počasi, s srednjo razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ) 35 ur (razpon od 20 do 66 ur). Po dajanju  $^{14}C$ -posakonazola so radioaktivnost ugotovili predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka), glavna komponenta pa je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je bila manj pomembna pot izločanja, pri čemer se je 14 % radioaktivno označenega odmerka izločilo s sečem ( $< 0,2$  % radioaktivno označenega odmerka je bila matična spojina). Ravnovesno stanje je doseženo po 7 do 10 dneh dajanja večkratnih odmerkov.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### Otroci ( $< 18$ let)

Po dajanju 800 mg posakonazola na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivičnih okužb, so bile srednje najmanjše plazemske koncentracije za 12 bolnikov, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobne koncentracijam za 194 bolnikov, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Ni nobenih farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let. Podobno je bila v študijah

profilaktične uporabe zdravila srednja vrednost povprečne koncentracije posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{av}$ ) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) podobna vrednosti  $C_{av}$ , doseženi pri odraslih (starih  $\geq 18$  let).

#### *Spol*

Farmakokinetika posakonazola pri ženskah je podobna kot pri moških.

#### *Starostniki ( $\geq 65$ let)*

Pri starostnikih (24 preiskovancev, starih  $\geq 65$  let) so opazili povečanje  $C_{max}$  (26 %) in vrednosti AUC (29 %) v primerjavi z mlajšimi preiskovanci (24 preiskovancev, starih od 18 do 45 let). V kliničnih preskušanih učinkovitosti pa je bil profil varnosti posakonazola pri starostnikih podoben kot pri mlajših bolnikih.

#### *Rasa*

Opazili so majhno zmanjšanje (16 %) vrednosti AUC in  $C_{max}$  za posakonazol pri preiskovancih črne rase v primerjavi z belimi preiskovanci, vendar je bil profil varnosti posakonazola pri črnih in pri belih preiskovancih podoben.

#### *Ledvična okvara*

Po dajanju enkratnih odmerkov ni bilo nobenega vpliva blage in zmerno ledvične okvare ( $n=18$   $Cl_{kr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetiko posakonazola, zato ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerka. Pri preiskovancih s hudo ledvično okvaro ( $n=6$ ,  $Cl_{kr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila vrednost AUC posakonazola močno spremenljiva [ $> 96$  % CV (koeficient variance)] v primerjavi z drugimi kategorijami ledvične funkcije [ $< 40$  % CV]. Ker pa se posakonazol ne izloča v bistveni meri skozi ledvica, ni pričakovati vpliva hude ledvične okvare na farmakokinetiko posakonazola in ni priporočeno nikakršno prilagajanje odmerka. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

#### *Jetrna okvara*

V študiji pri majhnem številu preiskovancev ( $n=12$ ), ki so imeli jetrno okvaro, so ugotovili povečanje izpostavljenosti zdravilu, povezano s podaljšanjem razpolovne dobe pri bolnikih z jetrno okvaro (26,6 ur za blago, 35,3 ur za zmerno in 46,1 ur za hudo jetrno okvaro, v primerjavi z 22,1 ur pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro so ocenili, da pride do približno 2-kratnega povečanja vrednosti AUC v ravnovesnem stanju. Zaradi omejenih farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z jetrno okvaro morate posakonazol uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, ker bi podaljšana razpolovna doba, ki lahko nastopi, vodila do povečane izpostavljenosti zdravilu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov s posakonazolom videli učinke, povezane z zavoro sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti pri podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od tistih, ki so jih dobili pri terapevtskih odmerkih pri človeku.

Pri psih, ki so prejeli odmerke zdravila  $\geq 3$  mesece, so opazili fosfolipidozo nevronov pri manjših sistemskih izpostavljenostih, kot so jih dobili pri terapevtskih odmerkih pri človeku. Tega izsledka pa niso dobili pri opicah, ki so odmerke zdravila prejemale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti pri psih in opicah niso opazili nobenih funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, večjih od tistih, ki jih dosežemo pri terapiji.

V 2-letni študiji pri podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki pa ne kažejo nujno na možnost funkcionalnih sprememb pri človeku.

V študiji farmakološke varnosti večkratnih odmerkov na opicah niso opazili nobenih učinkov na elektrokardiogram (vključno z intervali QT in QTc) pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 4,6-krat večje od izpostavljenosti, dobljenih pri terapevtskih odmerkih pri človeku. Ehokardiografija

ni pokazala nobenih znakov srčne dekompenzacije v študiji farmakološke varnosti večkratnih odmerkov pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 1,4-krat večja od tiste, ki jo dosežemo pri terapiji. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mm Hg) so opažali pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 1,4-krat oz. 4,6-krat večje od tistih, ki jih dosežemo pri terapevtskih odmerkih.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in postnatalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od tistih, ki so jih dobili pri terapevtskih odmerkih pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšano dolžino gestacije ter zmanjšano srednje število mladičev in postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od tistih, ki so jih dobili pri terapevtskih odmerkih. Kot so opažali tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so menili, da so ti učinki na razmnoževanje pričakovani z učinkom terapije na steroidogenezo.

Posakonazol ni bil genotoksičen v študijah *in vitro* in *in vivo*. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
simetikon  
natrijev benzoat (E211)  
natrijev citrat dihidrat  
citronska kislina monohidrat  
glicerol  
ksantanski gumi  
tekoča glukoza  
titanov dioksid (E171)  
umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilalkohol in propilenglikol  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprt vsebnik: 2 leti

Po prvem odprtju vsebnika: 4 tedne.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

105 ml peroralne suspenzije v 123 ml steklenički (rjavo steklo tipa IV), zaprti s plastično za otroke varno zaporko (iz polipropilena) in odmerno žličko (iz polistirena) z 2 oznakama: 2,5 ml in 5 ml.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/321/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

25. oktober 2005

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)  
<http://www.emea.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK II**

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**DODATEK III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**STEKLENIČKA (Škatla)**

**1. IME ZDRAVILA**

Posaconazole SP 40 mg/ml peroralna suspenzija  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Vsak ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi tekočo glukozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Ena 105 ml steklenička peroralne suspenzije  
Odmerna žlička

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba  
Pred uporabo dobro pretresite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Morebitno količino zdravila, ki preostane štiri tedne po odprtju stekleničke, zavržite.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/321/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODTKI O BRAILLOVI PISAVI**

Posaconazole SP

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**STEKLENIČKA (Nalepka na steklenički)**

**1. IME ZDRAVILA**

Posaconazole SP 40 mg/ml peroralna suspenzija  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Vsak ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi tekočo glukozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Ena 105 ml steklenička peroralne suspenzije  
Odmerna žlička

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba  
Pred uporabo dobro pretresite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Morebitno količino zdravila, ki preostane štiri tedne po odprtju stekleničke, zavržite.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/321/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### Posaconazole SP 40 mg/ml peroralna suspenzija posakonazol

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Posaconazole SP in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Posaconazole SP
3. Kako jemati zdravilo Posaconazole SP
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Posaconazole SP
6. Dodatne informacije

### **1. KAJ JE ZDRAVILO POSACONAZOLE SP IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Posaconazole SP sodi v skupino zdravil, ki se imenujejo triazolska protiglivična zdravila (antimikotiki). Uporabljajo se za profilakso in zdravljenje številnih različnih glivičnih okužb. Posaconazole SP deluje tako, da bodisi uniči nekatere vrste glivic, ki lahko povzročajo okužbe pri človeku, ali pa ustavi njihovo rast.

Posaconazole SP lahko uporabljamo za zdravljenje naslednjih vrst glivičnih okužb pri odraslih:

- okužbe, ki jih povzročajo glivice iz rodu *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivičnima zdraviloma amfotericinom B ali itrakonazolom, ali če so morali ti dve zdravili ukiniti;
- okužbe, ki jih povzročajo glivice iz rodu *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če so morali amfotericin B ukiniti;
- okužbe z glivicami, ki povzročajo dve bolezni, znani pod imenoma kromblastomikoza in micetom, ki se bodisi nista izboljšali med zdravljenjem z itrakonazolom ali pa so morali itrakonazol ukiniti;
- okužbe z glivicami *Coccidioide*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericin B, itrakonazol ali flukonazol, ali če so morali ta zdravila ukiniti;
- okužbe v predelu ust ali žrela (znane pod imenom "soor"), ki jih povzroča glivica *Candida* in gre pri njih za začetne okužbe.

Zdravilo Posaconazole SP lahko uporabljamo za preprečevanje glivičnih okužb pri bolnikih, katerih imunski sistem je lahko oslavljen zaradi jemanja drugih zdravil ali zaradi bolezni.

### **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO POSACONAZOLE SP**

#### **Ne jemljite zdravila Posaconazole SP**

- če ste alergični (preobčutljivi) na posakonazol ali katerikoli sestavino zdravila Posaconazole SP.
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo ergot alkaloida (ki jih uporabljamo za zdravljenje migrene) - posakonazol lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi, kar lahko vodi do močnega zmanjšanja prekrvavitve v nekaterih delih telesa in do poškodbe tkiv.

- če jemljete katerega od naslednjih zdravil - posakonazol lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi, kar lahko vodi do zelo resnih motenj srčnega ritma:
  - terfenadin (ki ga uporabljamo za zdravljenje alergij)
  - astemizol (ki ga uporabljamo za zdravljenje alergij)
  - cisaprid (ki ga uporabljamo za zdravljenje želodčnih težav)
  - pimozid (ki ga uporabljamo za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma)
  - halofantrin (ki ga uporabljamo za zdravljenje malarije)
  - kinidin (ki ga uporabljamo za zdravljenje motenj srčnega ritma)
- če jemljete simvastatin, lovastatin, atorvastatin in nekatera podobna zdravila (ki jih imenujemo zaviralci HMG-CoA reductaze ali statini), ki jih uporabljamo za zdravljenje zvišane vrednosti holesterola v krvi.

Glejte poglavje “Jemanje drugih zdravil”, kjer so navedeni podatki o drugih zdravilih, ki imajo lahko medsebojno delovanje z zdravilom Posaconazole SP.

### **Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Posaconazole SP**

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo. Poleg zgoraj navedenih zdravil, ki jih zaradi tveganja za pojav motenj srčnega ritma ne smete jemati skupaj s posakonazolom, obstajajo tudi druga zdravila s tveganjem za motnje ritma, ki se lahko poveča pri njihovem jemanju skupaj s posakonazolom. Svojemu zdravniku morate torej povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (predpisana ali brez recepta).

Povejte svojemu zdravniku:

- če ste kadarkoli v preteklosti imeli alergijsko reakcijo na druga zdravila iz razreda azolov ali triazolov - mednje sodijo ketokonazol, flukonazol, itrakonazol in vorikonazol,
- če imate ali ste kdaj imeli jetrne težave - med jemanjem zdravila Posaconazole SP boste morda morali opraviti posebne krvne preiskave,
- če imate težave z ledvicami in jemljete zdravila, ki vplivajo na ledvice,
- če dobite hudo drisko ali začnete bruhati, ker lahko takšna stanja zmanjšajo učinkovitost zdravila Posaconazole SP,
- če so vam kadarkoli v preteklosti povedali, da imate katero od naslednjih motenj:
  - nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc
  - šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje
  - zelo počasno bitje srca
  - kakršnokoli motnjo srčnega ritma
  - kakršnokoli motnjo v zvezi z vsebnostjo kalija, magnezija ali kalcija v krvi

Upoštevajte, da je zdravilo Posaconazole SP namenjeno le uporabi pri odraslih (starejših od 18 let).

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Posaconazole SP.

Obstajajo pa druga zdravila, ki jih lahko včasih uporabljamo med jemanjem zdravila Posaconazole SP, vendar je v tem primeru lahko potrebna posebna previdnost.

Nekatera zdravila lahko povečajo koncentracijo posakonazola v krvi (in lahko torej povečajo tudi tveganje za neželene učinke) ali pa jo zmanjšajo (in lahko tudi zmanjšajo učinkovitost zdravila).

Med zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo posakonazola v krvi, sodijo:

- rifabutin in rifampicin (ki ju uporabljamo za zdravljenje določenih okužb). Če se že zdravite z rifabutinom, bo potrebno spremljanje vaše krvne slike in nekaterih mogočih neželenih učinkov rifabutina.
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov, na primer fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon.

- efavirenz, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe z virusom HIV.
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje količine želodčne kisline, kot so cimetidin in ranitidin ali omeprazol ter podobna zdravila, ki jih imenujemo zaviralci protonske črpalke.

Tudi Posaconazole SP lahko poveča koncentracijo nekaterih drugih zdravil v krvi (in lahko torej poveča tudi tveganje za njihove neželene učinke). Med ta zdravila sodijo:

- vinkristin, vinblastin in drugi vinka alkaloidi (ki jih uporabljamo za zdravljenje raka)
- ciklosporin (ki ga uporabljamo pri transplantacijah)
- takrolimus in sirolimus (ki ju uporabljamo pri transplantacijah)
- rifabutin (ki ga uporabljamo za zdravljenje določenih okužb)
- zdravila za zdravljenje HIV, ki jih imenujemo zaviralci proteaze (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta z ritonavirjem) in nenukleozidne reverzne transkriptaze (NNZRT).
- midazolam, triazolam, alprazolam in nekatera podobna zdravila, ki jih imenujemo benzodiazepini (in jih uporabljamo kot pomirjevala ali mišične relaksante)
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin in nekatera druga zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov (in jih uporabljamo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka)
- digoksin (in ga uporabljamo za zdravljenje srčnega popuščanja)
- sulfonilureje, kot je glipizid (ki jih uporabljamo za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi).

#### **Jemanje zdravila Posaconazole SP skupaj s hrano in pijačo**

Vsak odmerek zdravila Posaconazole SP vzemite s hrano, če ne prenašate hrane pa s prehranskim dodatkom, da bi povečali peroralno absorpcijo zdravila. Za dodatne informacije o jemanju suspenzije glejte poglavje 3 tega navodila.

#### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate to povedati svojemu zdravniku pred začetkom jemanja zdravila Posaconazole SP. Ne jemljite zdravila Posaconazole SP med nosečnostjo, razen če vam ga predpiše vaš zdravnik. Če ste ženska in bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Posaconazole SP uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Posaconazole SP, takoj obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Posaconazole SP ne smete dojeti.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni podatkov o vplivu zdravila Posaconazole SP na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Obvestite svojega zdravnika, če imate kakršnekoli učinke, zaradi katerih bi lahko imeli težave pri vožnji ali upravljanju drugih strojev, na primer zaspanost ali zamegljen vid.

#### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Posaconazole SP**

Posaconazole SP vsebuje približno 1,75 g glukoze na 5 ml peroralne suspenzije. Tega zdravila ne smete jemati, če imate motnjo, imenovano malabsorpcija glukoze in galaktoze. To količino glukoze tudi upoštevajte, če morate iz kakršnegakoli razloga paziti na vnos sladkorja.

### **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO POSACONAZOLE SP**

Pri jemanju zdravila Posaconazole SP natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Zdravnik bo spremljal vaš odziv in stanje in tako ugotovil, kako dolgo morate jemati zdravilo Posaconazole SP in ali je potrebna kakšna sprememba dnevnega odmerka.

| Indikacija                               | Odmerek   |
|--|---|
| Zdravljenje rezistentnih glivičnih okužb | Zaužijte po 400 mg (dve 5 ml žlički) suspenzije dvakrat na dan, s hrano ali s prehranskim dodatkom. Če ne morete jesti hrane ali uživati prehranskih dodatkov, vam bo zdravnik predpisal odmerek 200 mg (eno 5 ml žličko) štirikrat na dan. |
| Začetno zdravljenje soora                | Prvi dan zdravljenja zaužijte enkrat 200 mg (eno 5 ml žličko). Potem jemljite po 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan s hrano ali s prehranskim dodatkom, če ne morete jesti hrane.  |
| Preprečevanje resnih glivičnih okužb     | Jemljite po 200 mg (eno 5 ml žličko) trikrat na dan, s hrano ali s prehranskim dodatkom, če ne morete jesti hrane.  |

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Posaconazole SP, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste morda zaužili preveč zdravila, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

#### Če ste vzeti uporabiti zdravilo Posaconazole SP

Če ste izpustili posamezen odmerek zdravila, ga zaužijte takoj, ko se spomnite, in potem nadaljujte z jemanjem zdravila kot prej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, tega vzemite ob rednem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### 4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Posaconazole SP neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki (ki se pojavljajo pri najmanj 1 od 100 bolnikov) so:

glavobol, omotica, odrevenelost ali mravljinca  
zaspanost  
navzeja (občutek slabosti ali bruhanje), izguba teka, želodčne bolečine, driska, želodčne težave, bruhanje, vetrovi, suha usta  
nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter  
izpuščaj  
šibkost, utrujenost  
zmanjšanje števila levkocitov (ki lahko poveča tveganje za okužbe)  
zvišana telesna temperatura  
nenormalna koncentracija soli v krvi

Občasni neželeni učinki (ki se pojavljajo pri najmanj 1 od 1.000 bolnikov) so:

anemija, majhno število trombocitov, to je celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi, in majhno število nekaterih vrst belih krvničk, povečanje limfnih žlez (bezgavk)  
alergijske reakcije  
zvišana koncentracija glukoze  
motnje občutenja ali gibanja, tresenje, epileptični napadi  
motnje srčnega ritma, vključno z zelo hitrim bitjem srca (palpitacije), nenormalni izvidi srčnih preiskav (npr. EKG, ki beleži srčni ritem)  
zvišan ali znižan krvni tlak  
vnetje trebušne slinavke  
vnetje jeter, poškodbe jeter, zlatenica (rumena obarvanost kože ali oči)  
motnje delovanja ledvic, ledvična odpoved  
motnje menstrualnega cikla  
zamegljen vid  
izpadanje las, srbenje  
razjede v ustih  
drgetanje, splošno slabo počutje ali občutek šibkosti

bolečine, razpršene po vsem telesu, vključno z mišicami in sklepi, bolečine v hrbtu  
zastajanje tekočine v telesu, spremenjene koncentracije zdravil v krvi

Redki neželeni učinki (ki se pojavljajo pri najmanj 1 od 10.000 bolnikov) so:

pljučnica in druge vrste pljučne okvare  
majhno število vseh krvnih celic, motnje strjevanja krvi, krvavitve  
hude alergijske reakcije, vključno z razširjenim mehurjastim izpuščajem in luščenjem kože  
slabo delovanje nadledvične žleze  
spremenjeno delovanje možganov, padci v nezavest  
nagle spremembe v vedenju, težave z mišljenjem ali govorom  
bolečine, šibkost, odrevenelost ali mravljinca v rokah ali nogah  
depresija  
dvojni vid, slepa ali temna lisa v vidnem polju  
motnje sluha  
srčno popuščanje ali srčni napad, motnje srčnega ritma  
možganska kap, krvni strdki v možganih, udih ali pljučih  
krvavitve v črevesje  
vnetje ali odpoved jeter, ki redko vodi do smrti bolnika  
povečanje jeter in vranice, občutljivost jeter  
izpuščaj z mehurji, velike vijoličaste lise na koži zaradi podkožnih krvavitev  
vnetje ledvic  
bolečine v dojkah  
otekanje obraza ali jezika

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA POSACONAZOLE SP

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Ne zamrzujte.

Zdravila Posaconazole SP ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan tega meseca.

Če vam v steklenički še ostane nekaj suspenzije več kot štiri tedne po prvem odprtju, tega zdravila ne smete več uporabljati. Stekleničko z morebitno preostalo suspenzijo vrnite nazaj v lekarno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Posaconazole SP

- Zdravilna učinkovina v zdravilu Posaconazole SP peroralna suspenzija je posakonazol. En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 40 miligramov posakonazola.
- Pomožne snovi v suspenziji so polisorbat 80, simetikon, natrijev benzoat (E211), natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, glicerol, ksantanski gumi, tekoča glukoza, titanov dioksid (E171), umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilni alkohol in propilenglikol, in prečiščena voda.

### Izgled zdravila Posaconazole SP in vsebina pakiranja

Posaconazole SP je bela 105 ml peroralna suspenzija z okusom češnje, pakirana v stekleničke iz rjavega stekla. Vsaki steklenički je priložena odmerna žlička za odmerjanje 2,5 in 5 ml peroralne suspenzije.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

#### Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

Via Fratelli Cervi snc,  
Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

**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**

Şos. Bucureşti-Ploieşti, nr. 17-21  
Băneasa Center, et. 8, sector 1  
RO-013682 Bucureşti  
Tel. + 40 21 233 35 30

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel: + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 86/PB 86  
FIN-02151 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

**Sverige**

Box 6185  
S-102 33 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

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