

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Posakonazol AHCL 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg posakonazola.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži približno 1,75 g glukoze u 5 ml suspenzije.

Ovaj lijek sadrži do 5,2 mg propilen glikola (E1520) u 5 ml suspenzije.

Ovaj lijek sadrži 11,4 mg natrijeva benzoata (E211) u svakih 5 ml suspenzije.

Ovaj lijek sadrži do 0,114 mg benzojeve kiseline (E210) u svakih 5 ml suspenzije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bijela do bjelkasta suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Posakonazol AHCL oralna suspenzija indicirana je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u odraslih osoba (vidjeti dio 5.1):

- invazivne aspergiloze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- fuzarioze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili u bolesnika koji ne podnose amfotericin B;
- kromoblastomikoze i micetoma u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose itrakonazol;
- kokcidioidomikoze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B, itrakonazolom ili flukonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- kandidijaze usta i ždrijela, kao prva linija liječenja bolesnika s teškim oblikom bolesti ili imunokompromitiranih bolesnika u kojih se očekuje slab odgovor na topikalnu terapiju.

Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primjene terapijskih doza učinkovitih antimikotika.

Posakonazol AHCL oralna suspenzija indicirana je i za profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u sljedećih bolesnika:

- u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju kemoterapiju za postizanje remisije bolesti za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropeniju i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija;
- u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica koji primaju visoke doze imunosupresiva zbog reakcije presatka protiv primatelja i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija ili pružanju suportivne skrbi visokorizičnim bolesnicima u kojih je indicirana profilaksa posakonazolom.

Međusobna nezamjenjivost Posakonazol AHCL oralne suspenzije i tableta posakonazola ili posakonazol želučano otpornog praška s otapalom za oralnu suspenziju

Posakonazol oralna suspenzija indicirana je za odraslu populaciju (od ≥ 18 godina). Oralna suspenzija ne smije se zamjenjivati tabletama ili želučano otpornim praškom s otapalom za oralnu suspenziju zbog razlika u učestalosti doziranja, primjeni uz hranu i postignutim koncentracijama u plazmi. Stoga je potrebno pridržavati se preporuka o doziranju za svaku formulaciju.

Doziranje

Posakonazol je također dostupan u obliku želučano otpornih tableta od 100 mg, koncentrata za otopinu za infuziju od 300 mg i želučano otpornog praška od 300 mg s otapalom za oralnu suspenziju. Tablete posakonazola općenito osiguravaju veću izloženost lijeku u plazmi od oralne suspenzije posakonazola kada se uzimaju na pun i na prazan želudac. Stoga tablete predstavljaju formulaciju kojoj se daje prednost nad oralnom suspenzijom radi optimiziranja koncentracija u plazmi.

Preporučene doze prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučene doze u odraslih prema indikacijama

Indikacija	Doza i trajanje terapije (vidjeti dio 5.2)
Refraktorne invazivne gljivične infekcije/bolesnici s invazivnom gljivičnom infekcijom koji ne podnose lijekove iz prve linije liječenja	200 mg (5 ml) četiri puta na dan. Alternativa za bolesnike koji podnose hranu ili nadomjeske prehrane je uzimati dozu od 400 mg (10 ml) dvaput na dan tijekom ili neposredno nakon obroka ili nadomjeske prehrane. Trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.
Kandidijaza usta i ždrijela	Udarne doze od 200 mg (5 ml) jedanput na dan prvog dana, a zatim 100 mg (2,5 ml) jedanput na dan tijekom 13 dana. Svaka doza lijeka Posakonazol AHCL mora se primijeniti tijekom ili neposredno nakon obroka, odnosno nadomjeske prehrane u bolesnika koji ne podnose hranu, kako bi se poboljšala oralna apsorpcija i osigurala primjerena izloženost lijeku.
Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija	200 mg (5 ml) tri puta na dan. Svaka doza lijeka Posakonazol AHCL mora se primijeniti tijekom ili neposredno nakon obroka, odnosno nadomjeske prehrane u bolesnika koji ne podnose hranu, kako bi se poboljšala oralna apsorpcija i osigurala primjerena izloženost lijeku. Trajanje liječenja temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije. U bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima profilaksu lijekom Posakonazol AHCL treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm ³ .

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se ne

preporučuje prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci o učinku oštećenja funkcije jetre (uključujući kroničnu bolest jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti lijeku u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost oralne suspenzije posakonazola nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Za pedijatrijsku populaciju dostupne su dvije druge oralne formulacije, želučanootporni prašak posakonazola s otapalom za oralnu suspenziju i tablete posakonazola.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Oralnu suspenziju se prije primjene mora dobro protresti. Bočice s vidljivim taloženjem potrebno je snažno protresti najmanje 10 sekundi.

Za primarno liječenje invazivne aspergiloze na tržištu su dostupne druge formulacije koje sadrže posakonazol.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena supstrata enzima CYP3A4 terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili kinidina, jer može doći do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-interval, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsades de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina, lovastatina i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između posakonazola i drugih azolnih antimikotika. Potreban je oprez kad se posakonazol propisuje bolesnicima preosjetljivima na druge azole.

Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja posakonazolom prijavljene su jetrene reakcije (npr. blagi do umjeren porast vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili klinički hepatitis). Povišeni rezultati pretraga funkcije jetre bili su u pravilu reverzibilni po prekidanju terapije, a u nekim su se slučajevima normalizirali i bez prekida terapije. Rijetko su prijavljene teške jetrene reakcije sa smrtnim ishodom.

Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i mogućnosti većih koncentracija posakonazola u plazmi u tih bolesnika (vidjeti

dijelove 4.2 i 5.2).

Praćenje funkcije jetre

Pretrage funkcije jetre treba procijeniti na početku i tijekom liječenja posakonazolom. Bolesnike u kojih tijekom liječenja posakonazolom dođe do odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga funkcije jetre mora se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja jetre. Zbrinjavanje tih bolesnika mora uključivati laboratorijsku procjenu funkcije jetre (osobito pretrage funkcije jetre i bilirubina). Potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene posakonazola u slučaju nastupa kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj jetrene bolesti.

Produljenje QTc intervala

Primjena nekih azola povezuje se s produljenjem QTc-intervalu. Posakonazol se ne smije primjenjivati s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QTc-interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s proaritmijским stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc-interval (osim lijekova navedenih u dijelu 4.3).

Prije i tijekom terapije posakonazolom treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita, osobito koncentracije kalija, magnezija ili kalcija.

Interakcije lijekova

Posakonazol je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Midazolam i drugi benzodiazepini

Zbog rizika od produljene sedacije i moguće depresije dišnog sustava, istodobna primjena posakonazola s bilo kojim benzodiazepinom koji se metabolizira putem CYP3A4 (npr. midazolamom, triazolamom, alprazolamom) smije se razmotriti samo u slučaju jasne potrebe. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost vinkristina

Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s neurotoksičnošću i drugim ozbiljnim nuspojavama, uključujući napadaje, perifernu neuropatiju, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona i paralitički ileus. U bolesnika koji primaju vinka alkaloide, uključujući vinkristin, azolne antimikotike, uključujući posakonazol, potrebno je primjenjivati samo ako nema drugih opcija za antimikotičko liječenje (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost venetoklaksa

Istodobna primjena snažnih CYP3A inhibitora, uključujući posakonazol, sa supstratom enzima CYP3A4 venetoklaksom, može povećati toksičnosti venetoklaksa, uključujući rizik od sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) i neutropenije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Za detaljnije upute pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), flukloksacilin, određeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon), efavirenz i cimetidin

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji s ovim lijekovima pa istodobnu

primjenu treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Reakcija fotoosjetljivosti

Posakonazol može povećati rizik od reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu bez odgovarajuće zaštite, kao što su zaštita odgovarajućom odjećom i krema za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Gastrointestinalna disfunkcija

Farmakokinetički podaci u bolesnika s teškom gastrointestinalnom disfunkcijom (npr. jakim proljevom) su ograničeni. Bolesnike koji imaju jaki proljev ili povraćaju treba pomno nadzirati zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Pomoćne tvari

Propilen glikol

Ovaj lijek sadrži do 5,2 mg propilen glikola (E1520) u 5 ml suspenzije.

Natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 11,4 mg natrijeva benzoata (E211) u svakih 5 ml suspenzije.

Benzojeva kiselina

Ovaj lijek sadrži do 0,114 mg benzojeve kiseline (E210) u svakih 5 ml suspenzije.

Glukoza

Ovaj lijek sadrži približno 1,75 g glukoze u 5 ml suspenzije. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 5 ml suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na posakonazol

Posakonazol se metabolizira UDP-glukuronidacijom (enzimima faze 2) i supstrat je efluksa preko P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori tih puteva uklanjanja (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) mogu povećati, a induktori (npr. rifampicin, rifabutin, neki antikonvulzivi, itd.) smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

Flukloksacilin

Flukloksacilin (induktor CYP450) može sniziti koncentracije posakonazola u plazmi. Istodobnu primjenu posakonazola i flukloksacilina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.4).

Rifabutin

Rifabutin (300 mg jedanput na dan) je snizio C_{max} (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a AUC (površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme) na 51%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja. O učinku posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi vidjeti u daljnjem tekstu.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedanput na dan) je snizio C_{max} posakonazola za 45%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i efavirenza treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Fosamprenavir

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se pomno nadziranje zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Primjena ponovljenih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) s oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jedanput na dan prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sljedećih 8 dana) snizila je C_{max} posakonazola za 21%, a AUC za 23%. Nije poznat učinak posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primjenjuje s ritonavirom.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg jedanput na dan) je snizio C_{max} posakonazola za 41%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i fenitoina i njima sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

Antagonisti H_2 -receptora i inhibitori protonske pumpe

Koncentracije posakonazola u plazmi (C_{max} i AUC) bile su 39% niže kada se primjenjivao s cimetidinom (400 mg dvaput na dan) zbog smanjenje apsorpcije koja može biti posljedica smanjenog lučenja želučane kiseline. Ako je moguće, istodobnu primjenu posakonazola i antagonista H_2 -receptora treba izbjegavati. Slično tomu, primjena 400 mg posakonazola s esomeprazolom (40 mg na dan) snizila je srednju vrijednost C_{max} za 46%, a AUC za 32% u usporedbi s primjenom samog posakonazola u dozi od 400 mg. Ako je moguće, istodobnu primjenu posakonazola i inhibitora protonske pumpe potrebno je izbjegavati.

Hrana

Hrana značajno povećava apsorpciju posakonazola (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci posakonazola na druge lijekove

Posakonazol je snažan inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena posakonazola i supstrata CYP3A4 može uzrokovati povećanu izloženost supstratima CYP3A4, što se vidi iz niže navedenih primjera učinaka na takrolimus, sirolimus, atazanavir i midazolam. Savjetuje se oprez tijekom istodobne primjene posakonazola i supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju intravenski, a možda će biti potrebno sniziti dozu supstrata CYP3A4. Ako se posakonazol primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno, a kod kojih porast koncentracije u plazmi može biti povezan s razvojem neprihvatljivih nuspojava, preporučuje se pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi i/ili nuspojave te po potrebi prilagoditi njihovu dozu. Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija sa zdravim dobrovoljcima, u kojih je izloženost posakonazolu bila veća nego u bolesnika koji su primili jednaku dozu lijeka. Moguće je da je učinak posakonazola na supstrate CYP3A4 u bolesnika nešto manji od učinka opaženog u zdravim dobrovoljacima, a očekuju se i razlike između pojedinih bolesnika zbog različitog stupnja izloženosti posakonazolu. Učinak istodobne primjene posakonazola na koncentraciju supstrata CYP3A4 u plazmi može biti promjenjiv i u istog bolesnika, osim ako se posakonazol ne primjenjuje na strogo standardiziran način s hranom, s obzirom na velik učinak hrane na izloženost posakonazolu (vidjeti dio 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziđ, halofantrin i kinidin (supstrati CYP3A4)

Istodobna primjena posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimoziđa, halofantrina ili kinidina je kontraindicirana. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.3).

Ergot alkaloidi

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može dovesti do ergotizma. Istodobna primjena posakonazola i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i atorvastatin)

Posakonazol može znatno povećati koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze mora se prekinuti tijekom liječenja posakonazolom jer se povećane koncentracije povezuju s rabdomiolizom (vidjeti dio 4.3).

Vinka alkaloidi

Većina vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) supstrati su CYP3A4. Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što može dovesti do neurotoksičnosti i drugih ozbiljnih nuspojava. Stoga je u bolesnika koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, azolne antimikotike, uključujući posakonazol, potrebno primjenjivati samo ako nema drugih opcija za antimikotičko liječenje.

Rifabutin

Posakonazol je povećao C_{max} rifabutina za 31%, a AUC za 72%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina potrebno je izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (o učinku rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi vidjeti također u gornjem tekstu). Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, preporučuje se pomno nadzirati kompletnu krvnu sliku kao i nuspojave povezane s povećanom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

Sirolimus

Primjenom ponovljenih doza posakonazol oralne suspenzije (400 mg dva puta na dan tijekom 16 dana) u zdravih se ispitanika C_{max} sirolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 2 mg) povećao za prosječno 6,7 puta, a AUC za prosječno 8,9 puta (raspon od 3,1 do 17,5 puta). Nije poznat učinak posakonazola na sirolimus u bolesnika, ali se, uslijed razlika u izloženosti posakonazolu, očekuje da će biti promjenjiv. Istodobna primjena posakonazola i sirolimusa se ne preporučuje i treba je izbjegavati kad god je to moguće. Ako se smatra da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se jako sniziti dozu sirolimusa tijekom započinjanja liječenja posakonazolom te vrlo često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi na kraju intervala doziranja. Koncentracije sirolimusa treba određivati na početku primjene posakonazola, tijekom istodobne primjene i nakon prestanka liječenja posakonazolom te sukladno nalazima prilagođavati dozu sirolimusa. Potrebno je naglasiti da se kod istodobne primjene sirolimusa i posakonazola mijenja odnos između najniže koncentracije i AUC-a sirolimusa. Kao posljedica toga može se dogoditi da najniža koncentracija sirolimusa, koja je inače unutar uobičajenih terapijskih vrijednosti, padne ispod terapijske razine. Stoga treba ciljati da najniža koncentracija sirolimusa bude u gornjem dijelu uobičajenog raspona terapijskih vrijednosti, te u tom smislu treba pomno pratiti kliničke znakove i simptome, laboratorijske nalaze i nalaze biopsije tkiva.

Ciklosporin

U bolesnika koji su nakon transplantacije srca primali stabilne doze ciklosporina, posakonazol oralna suspenzija u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je koncentraciju ciklosporina, zbog čega se morala smanjiti doza toga lijeka. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježeni su slučajevi porasta razine ciklosporina koji su doveli do ozbiljnih nuspojava, uključujući nefrotoksičnost i jedan slučaj leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju ciklosporin, treba smanjiti dozu ciklosporina (npr. na otprilike tri četvrtine dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine ciklosporina u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

Takrolimus

Posakonazol je povećao C_{max} takrolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 0,05 mg/kg tjelesne mase) za 121%, a AUC za 358%. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježene su klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida liječenja posakonazolom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na otprilike jednu trećinu dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine takrolimusa u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori HIV proteaze

Budući da su inhibitori HIV proteaze supstrati CYP3A4, očekuje se da će posakonazol povisiti koncentraciju ovih antiretrovirusnih lijekova u plazmi. Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) i atazanavira (300 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika C_{max} atazanavira povećao prosječno 2,6 puta, a AUC 3,7 puta (raspon od 1,2 do 26 puta). Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) s atazanavirom i ritonavirom (300/100 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika C_{max} atazanavira povećao prosječno 1,5 puta, a AUC 2,5 puta (raspon od 0,9 do 4,1 puta). Dodavanje posakonazola terapiji s atazanavirom ili atazanavirom i ritonavirom bilo je povezano s povišenim razinama bilirubina u plazmi. Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se učestalo nadziranje bolesnika zbog mogućih nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s antiretrovirusnim lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4.

Midazolam i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju putem CYP3A4

U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, posakonazol oralna suspenzija (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećala je izloženost (AUC) intravenski primijenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca ponovljena primjena doza posakonazol oralne suspenzije (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama (u jednokratnoj dozi od 0,4 mg) za prosječno 1,3 puta, a AUC za prosječno 4,6 puta (raspon od 1,7 do 6,4 puta). Posakonazol oralna suspenzija u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana povećala je C_{max} intravenski primijenjenog midazolama za 1,6 puta, a AUC za 6,2 puta (raspon od 1,6 do 7,6 puta). Obje doze posakonazola povećale su C_{max} peroralno primijenjenog midazolama (jednokratna doza od 2 mg primijenjena kroz usta) 2,2 puta, a AUC 4,5 puta. Osim toga, istodobna primjena midazolama i posakonazol oralne suspenzije (200 mg ili 400 mg) produljila je srednju vrijednost terminalnog poluvijeka midazolama sa približno 3-4 sata na 8-10 sati.

Zbog rizika od produljenja sedativnog učinka preporučuje se razmotriti prilagodbu doze za sve benzodiazepine koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) kada se primjenjuju istodobno s posakonazolom (vidjeti dio 4.4).

Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se često nadzirati bolesnike zbog nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s primjenom blokatora kalcijevih kanala. Možda će biti potrebna prilagodba doze blokatora kalcijevih kanala.

Digoksin

Primjena drugih azola povezuje se s povećanjem koncentracije digoksina. Stoga posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi te pri započinjanju ili prekidu liječenja posakonazolom treba kontrolirati koncentraciju digoksina.

Sulfonilureje

Koncentracija glukoze se u nekih zdravih dobrovoljaca smanjila kad se glipizid primjenjivao istodobno s posakonazolom. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću.

Sve-trans-retinoična kiselina (ATRA) ili tretinoin

Kako se ATRA metabolizira putem jetrenih enzima CYP450, posebno CYP3A4, istodobna primjena s posakonazolom koji je snažan inhibitor CYP3A4 može dovesti do povećane izloženosti tretinoinu što može dovesti do povećane toksičnosti (posebno hiperkalcijemije). Treba nadzirati koncentraciju kalcija u serumu i po potrebi razmotriti odgovarajuće prilagodbe doze tretinoina za vrijeme liječenja posakonazolom i tijekom sljedećih dana nakon liječenja.

Venetoklaks

Istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je vrijednosti C_{max} venetoklaksa do 1,6, odnosno 1,9 puta, i AUC-a do 1,9, odnosno 2,4 puta u odnosu na vrijednosti uz samostalnu primjenu venetoklaksa u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Posakonazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Izlučivanje posakonazola u majčino mlijeko u ljudi nije se ispitalo. Dojenje se mora prekinuti kada započne liječenje posakonazolom.

Plodnost

U štakora, posakonazol nije imao utjecaja na plodnost mužjaka pri dozama do najviše 180 mg/kg (što je 1,7 puta više od režima doziranja 400 mg dvaput na dan, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca) niti na plodnost ženki pri dozi do najviše 45 mg/kg (što je 2,2 puta više od režima doziranja 400 mg dvaput na dan). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao procijeniti utjecaj posakonazola na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da su kod primjene posakonazola prijavljene neke nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (npr. omaglica, somnolencija itd.), potreban je oprez.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene posakonazol oralne suspenzije ocijenjena je u >2400 bolesnika i zdravih dobrovoljaca uključenih u klinička ispitivanja i na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom lijeka uključivale su mučninu, povraćanje, proljev, pireksiju te povišene razine bilirubina.

Tablični popis nuspojava

Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet *

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	neutropenija
Manje često:	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija,

	limfadenopatija, infarkt slezene
Rijetko:	hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvarenje
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često:	alergijske reakcije
Rijetko:	reakcije preosjetljivosti
Endokrini poremećaji	
Rijetko:	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, snižene vrijednosti gonadotropina u krvi, pseudoaldosteronizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, smanjen tek, hipokalijemija, hipomagnezijemija
Manje često:	hiperglikemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	neuobičajeni snovi, stanje konfuzije, poremećaj spavanja
Rijetko:	psihotični poremećaj, depresija
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	parestezija, omaglica, somnolencija, glavobolja, disgeuzija
Manje često:	konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, nesanica
Rijetko:	cerebrovaskularni događaj, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
Poremećaji oka	
Manje često:	zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida
Rijetko:	diplopija, skotomi
Poremećaji uha i labirinta	
Rijetko:	oštećenje sluha
Srčani poremećaji	
Manje često:	sindrom produljenog QT-interval [§] , odstupanja od normalnih vrijednosti elektrokardiograma [§] , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Rijetko:	<i>torsade de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni arest, zatajenje srca, infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	
Često:	hipertenzija
Manje često:	hipotenzija, vaskulitis
Rijetko:	plućna embolija, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	kašalj, epistaksa, štucaica, kongestija nosa, pleuralna bol, tahipneja
Rijetko:	plućna hipertenzija, intersticijska upala pluća, pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	mučnina
Često:	povraćanje, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, suha usta, flatulencija, konstipacija, anorektalna nelagoda
Manje često:	pankreatitis, distenzija abdomena, enteritis, nelagoda u epigastriju, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, edem usta
Rijetko:	gastrointestinalno krvarenje, ileus
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	povišene vrijednosti testova funkcije jetre (povišen ALT, povišen AST, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza, povišen GGT)

Manje često:	hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija, kolestaza, hepatotoksičnost, poremećena funkcija
Rijetko:	jetre zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, osjetljivost jetre, asteriks
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	osip, pruritus
Manje često:	ulceracije u ustima, alopecija, dermatitis, eritem, petehije
Rijetko:	Stevens Johnsonov sindrom, vezikularni osip
Nepoznato:	Reakcija fotoosjetljivosti [§]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često:	bol u leđima, bol u vratu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, povišene vrijednosti kreatinina u krvi
Rijetko:	renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	poremećaj menstrualnog ciklusa
Rijetko:	bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	pireksija (vrućica), astenija, umor
Manje često:	edem, bol, zimica, opće loše osjećanje, nelagoda u prsištu, nepodnošenje lijeka, osjećaj nervoze, upala sluznica
Rijetko:	edem jezika, edem lica
Pretrage	
Manje često:	promjene u koncentraciji lijeka, snižene razine fosfora u krvi, odstupanja u rendgenskom nalazu prsnog koša

* Na temelju nuspojava primijećenih kod primjene oralne suspenzije, želučano otpornih tableta, koncentrata za otopinu za infuziju i želučano otpornog praška s otapalom za oralnu suspenziju.

[§] Vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji jetre i žuči

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet posakonazol oralne suspenzije prijavljena su teška oštećenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su primali posakonazol oralnu suspenziju u dozama do 1600 mg na dan nisu imali drugačije nuspojave od onih prijavljenih u bolesnika koji su primali niže doze lijeka. Slučajno predoziranje zabilježeno je u jednog bolesnika koji je tijekom 3 dana uzimao posakonazol oralnu suspenziju u dozi od 1200 mg dvaput na dan. Ispitivač nije primijetio nikakve nuspojave.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Nema posebnog dostupnog liječenja u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje potpornih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola i tetrazola, ATK
oznaka: J02AC04.

Mehanizam djelovanja

Posakonazol inhibira enzim lanosterol 14 α -demetilazu (CYP51) koji katalizira jedan neophodan korak u biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* djeluje na sljedeće mikroorganizme: vrste roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrste roda *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* te vrste rodova *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da posakonazol djeluje na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, no trenutno nema dovoljno kliničkih podataka za procjenu djelotvornosti posakonazola na te uzročnike.

Dostupni su sljedeći podaci dobiveni *in vitro*, no njihov je klinički značaj nepoznat. U ispitivanju radi praćenja koje je obuhvatilo > 3000 kliničkih izolata plijesni u razdoblju od 2010. do 2018. godine, 90% gljivica koje nisu bile roda *Aspergillus* pokazalo je sljedeće minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) *in vitro*: 2 mg/l za vrste reda *Mucorales* (n=81); 2 mg/l za *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l za *Exophiala dermatitidis* (n=15) i 1 mg/l za *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistencija

Pronađeni su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je stjecanje supstitucija u ciljnom proteinu, CYP51.

Epidemiološke granične vrijednosti (engl. *Epidemiological Cut-off, ECOFF*) za vrste roda *Aspergillus*

ECOFF vrijednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje divlji tip populacije od izolata sa stečenom rezistencijom određene su metodologijom propisanom od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

EUCAST ECOFF vrijednosti:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za vrstu roda *Aspergillus*. ECOFF vrijednosti nisu jednake kliničkim graničnim vrijednostima.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za posakonazola, a navedeni su ovdje: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Kombinacija s drugim antimikoticima

Primjena kombiniranog liječenja antimikoticima ne bi trebala umanjiti djelotvornost ni posakonazola niti drugih lijekova; međutim, trenutno nema kliničkih dokaza da kombinirana terapija donosi dodatnu korist.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Opažena je korelacija između ukupne izloženosti lijeku podijeljene s najmanjom inhibitornom koncentracijom (AUC/MIK) i kliničkog ishoda. Kritična vrijednost navedenog omjera za ispitanike s infekcijama čiji je uzročnik bio *Aspergillus* iznosila je ~200. Osobito je važno pokušati postići najveće koncentracije lijeka u plazmi bolesnika inficiranih plijesni *Aspergillus* (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2 za preporučeno doziranje i učinke hrane na apsorpciju).

Kliničko iskustvo

Sažetak ispitivanja posakonazol oralne suspenzije

Invazivna aspergiloza

U nekomparativnom ispitivanju (Ispitivanje 0041) procjenjivala se posakonazol oralna suspenzija od 800 mg na dan podijeljena u doze kao terapija spašavanja u liječenju invazivne aspergiloze u bolesnika s bolešću otpornom na amfotericin B (uključujući liposomalne formulacije) ili itrakonazol ili u bolesnika koji nisu podnosili te lijekove. Klinički ishodi usporedili su se s onima u vanjskoj kontrolnoj skupini oblikovanoj na temelju retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije. U vanjsku kontrolnu skupinu bilo je uključeno 86 bolesnika liječenih dostupnom terapijom (kao gore) većinom u isto vrijeme i na istim mjestima kao i bolesnici liječeni posakonazolom. Većina slučajeva aspergiloze smatrala se otpornom na prethodnu terapiju kako u skupini koja je primala posakonazol (88%), tako i u vanjskoj kontrolnoj skupini (79%).

Kako je prikazano u Tablici 3, uspješan terapijski odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje bolesti) na kraju liječenja opažen je u 42% bolesnika liječenih posakonazolom u odnosu na 26% ispitanika u vanjskoj kontrolnoj skupini. Međutim, budući da ovo nije bilo prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje, svaku se usporedbu s vanjskom kontrolnom skupinom mora razmotriti uz oprez.

Tablica 3. Ukupna djelotvornost posakonazol oralne suspenzije na završetku liječenja invazivne aspergiloze u usporedbi s vanjskom kontrolnom skupinom

	Posakonazol oralna suspenzija	Vanjska kontrolna skupina
Ukupan odgovor na liječenje	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Uspjeh prema vrstama uzročnika		
Sve mikološki potvrđene vrste roda <i>Aspergillus</i> ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

¹Obuhvaća ostale rjeđe vrste ili nepoznate vrste

Vrste roda *Fusarium*

Jedanaest od 24 bolesnika koji su imali dokazanu ili vjerojatnu fuzariozu uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 124 dana, a najdulje 212 dana. Od 18 bolesnika koji nisu podnosili amfotericin B ili itrakonazol ili su imali infekcije otporne na te lijekove, sedam ih je odgovorilo na liječenje.

Kromblastomikoza/micetom

Devet od 11 bolesnika uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 268 dana, a najdulje 377 dana. Pet od tih bolesnika imalo je kromblastomikozu prouzročenu uzročnikom *Fonsecaea pedrosoi*, a četiri su imala micetom, uglavnom prouzročen vrstama roda *Madurella*.

Kokcidiodomikoza

Jedanaest od 16 bolesnika uspješno je liječeno (potpuno ili djelomično povlačenje početnih znakova i simptoma na kraju liječenja) posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 296 dana, a najdulje 460 dana.

Liječenje kandidijaze usta i ždrijela osjetljive na azole

Provedeno je randomizirano kontrolirano ispitivanje u bolesnika zaraženih HIV-om s kandidijazom usta i ždrijela osjetljivom na azole (u većine je bolesnika na početku ispitivanja izolirana *C. albicans*), u kojemu ocjenitelji nisu znali koja je terapija dodijeljena kojem bolesniku. Primarna varijabla ishoda djelotvornosti bila je stopa kliničkog uspjeha (definiran kao izlječenje ili poboljšanje) nakon 14 dana liječenja. Bolesnici su liječeni posakonazolom ili flukonazolom u obliku oralne suspenzije (oba lijeka posakonazol i flukonazol su se primjenjivala na sljedeći način: 100 mg dvaput na dan 1. dana, a nakon toga 100 mg jedanput na dan tijekom 13 dana).

Stope kliničkog odgovora u ovom ispitivanju prikazane su u Tablici 4.

Pokazalo se da posakonazol nije bio inferioran flukonazolu s obzirom na uspjeh kliničkog odgovora 14. dana terapije kao i 4 tjedna nakon završetka liječenja.

Tablica 4. Postotak kliničkog uspjeha u liječenju kandidijaze usta i ždrijela

Mjera ishoda	Posakonazol	Flukonazol
Postotak kliničkog uspjeha 14. dana liječenja	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Postotak kliničkog uspjeha 4 tjedna nakon završetka liječenja	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Postotak kliničkog uspjeha definiran je kao broj slučajeva za koje je ocijenjeno da imaju klinički odgovor (izlječenje ili poboljšanje) podijeljen s ukupnim brojem slučajeva prikladnih za analizu.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) (Ispitivanja 316 i 1899)

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja profilaktičke primjene provedena su u bolesnika s visokim rizikom za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Ispitivanje 316 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje primjene posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol kapsula (400 mg jedanput na dan) u primatelja alogeničnih hematopoetskih matičnih stanica koji su imali reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 16 tjedana nakon randomizacije, prema ocjeni neovisnog vijeća vanjskih stručnjaka koji nisu znali koju je terapiju primao pojedini bolesnik. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom perioda liječenja (od prve do zadnje doze ispitivanog lijeka + 7 dana). Većina uključenih bolesnika (377/600, [63%]) je na početku ispitivanja imala akutni GVHD stupnja 2 ili 3 ili kronični opsežni GVHD (195/600, [32,5%]). Liječenje posakonazolom trajalo je prosječno 80 dana, a flukonazolom prosječno 77 dana.

Ispitivanje 1899 bilo je randomizirano ispitivanje posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol suspenzije (400 mg jedanput na dan) ili itrakonazol oralne otopine (200 mg dvaput na dan) u neutropeničnih bolesnika koji su primali citotoksičnu kemoterapiju za liječenje akutne mijeloične leukemije ili mijelodisplastičkog sindroma. Ocjenitelji podataka iz ovog ispitivanja nisu znali kojem je bolesniku dodijeljena koja terapija. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom trajanja liječenja, prema ocjeni vijeća neovisnih vanjskih stručnjaka. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 100 dana nakon randomizacije. Najčešća osnovna bolest bila je novodijagnosticirana akutna mijeloična leukemija (435/602, [72%]). Prosječno trajanje liječenja posakonazolom iznosilo je 29 dana, a flukonazolom/itrakonazolom 25 dana.

U oba ispitivanja profilaktičke primjene, najčešća probojna infekcija koja se pojavila bila je aspergiloza. Vidjeti Tablice 5 i 6 za rezultate iz oba ispitivanja. U bolesnika koji su profilaktički primali posakonazol bilo je manje probojnih infekcija uzročnikom *Aspergillus* nego u bolesnika u kontrolnim skupinama.

Tablica 5. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	konazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a	p-vrijednost
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom IGI			
U razdoblju liječenja ^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
U definiranom vremenskom razdoblju ^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

Tablica 6. Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina ^a
Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom aspergilozom		
U razdoblju liječenja ^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
U definiranom vremenskom razdoblju ^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU=flukonazol; ITZ=itrakonazol;

POS=posakonazol

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

b: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u Ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U Ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

U Ispitivanju 1899 opaženo je značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u korist posakonazola [POS 49/304 (16%) naspram FLU/ITZ 67/298 (22%) p=0,048]. Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, vjerojatnost preživljenja do 100. dana nakon randomizacije bila je značajno veća u bolesnika koji su primali posakonazol; taj se koristan utjecaj na preživljenje pokazao kada je analiza obuhvatila sve uzroke smrti (p=0,0354) kao i smrti povezane s invazivnim gljivičnim infekcijama (p=0,0209).

U Ispitivanju 316 utvrđen je sličan ukupni mortalitet (POS, 25%; FLU, 28%); međutim, udio smrti povezanih s IGI bio je značajno niži u skupini koja je uzimala POS (4/301) nego u skupini koja je primala FLU (12/299; $p=0,0413$).

Pedijatrijska populacija

Nijedna doza oralne suspenzije posakonazola ne može se preporučiti za primjenu u pedijatrijskih bolesnika. Međutim, sigurnost i djelotvornost ostalih formulacija posakonazola (posakonazol želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju; posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju) ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 18 godina starosti. Dodatne informacije potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za navedene formulacije.

Ocjena elektrokardiograma

U 173 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dobi od 18 do 85 godina prikupljeni su višekratni vremenski usklađeni nalazi EKG-a u razdoblju od 12 sati, i to prije i tijekom primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan uz obroke bogate mastima). Nisu opažene klinički značajne promjene srednje vrijednosti QTc-intervalu (Fridericia) u odnosu na početne vrijednosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Posakonazol se apsorbira uz medijan t_{max} od 3 sata (u bolesnika koji su jeli). Farmakokinetika posakonazola je linearna nakon jednokratne i višekratne primjene u dozi do 800 mg kada se uzima uz obrok bogat mastima. Nije opažen daljnji porast izloženosti lijeku kad su bolesnicima i zdravim dobrovoljcima primijenjene doze veće od 800 mg na dan. Pri uzimanju natašte, AUC se pri dozama iznad 200 mg povećavao manje nego proporcionalno dozi. U zdravih dobrovoljaca koji su bili natašte pokazalo se da raspodjela ukupne dnevne doze (800 mg) na četiri doze od 200 mg povećava izloženost posakonazolu 2,6 puta u usporedbi s raspodjelom dnevne doze na dvije doze od 400 mg.

Utjecaj hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca

Apsorpcija posakonazola značajno se povećala kad je posakonazol u dozi od 400 mg (jedanput na dan) primijenjen tijekom ili neposredno nakon obroka s visokim udjelom masti (~ 50 grama masti) u usporedbi s primjenom prije jela, uz povećanje C_{max} za približno 330%, a AUC-a za približno 360%. AUC posakonazola je 4 puta veći kad se primjenjuje uz obrok bogat mastima (~50 g masti) te približno 2,6 puta veći kad se primjenjuje uz nemasni obrok ili nadomjestak prehrani (14 g masti) u odnosu na primjenu na prazan želudac (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Distribucija

Posakonazol se polako apsorbira i sporo eliminira uz velik prividan volumen distribucije (1774 litre) te se u visokom postotku veže za proteine (> 98%), uglavnom za serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol nema značajnijih cirkulirajućih metabolita i nije vjerojatno da bi inhibitori enzima CYP450 promijenili njegovu koncentraciju. Većina metabolita u cirkulaciji su glukuronidni konjugati posakonazola, a opažene su samo manje količine oksidativnih metabolita (posredstvom enzima CYP450). Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primijenjene radioaktivno označene doze.

Eliminacija

Posakonazol se sporo eliminira, uz srednji poluvijek ($t_{1/2}$) od 35 sati (raspon: 20 do 66 sati). Nakon

primjene ^{14}C -posakonazola, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radioaktivno označene doze), a glavnu je komponentu činio izvorni spoj (66% radioaktivno označene doze). Posakonazol se manjim dijelom eliminira putem bubrega, uz 14% radioaktivno označene doze izlučene mokraćom ($< 0,2\%$ radioaktivno označene doze je izvorni spoj). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 7 do 10 dana primjene ponovljenih doza.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Djeca (<18 godina)

Nakon primjene 800 mg posakonazola na dan, raspodijeljeno u više doza, za liječenje invazivnih gljivičnih infekcija srednja vrijednost najnižih koncentracija posakonazola u plazmi 12 bolesnika u dobi 8-17 godina (776 ng/ml) bila je slična onoj u 194 bolesnika u dobi 18-64 godina (817 ng/ml). Slično tomu, u ispitivanjima profilaktičke primjene srednja vrijednost prosječne koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže (C_{av}) u 10 adolescenata (u dobi od 13-17 godina) bila je usporediva s C_{av} u odraslih (≥ 18 godina). U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 136 pedijatrijskih bolesnika s neutropenijom u dobi od 11 mjeseci do 17 godina koji su liječeni posakonazol oralnom suspenzijom u dozama do najviše 18 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze, približno 50% njih dostiglo je unaprijed specificiranu ciljnu vrijednost (C_{av} u 7. danu liječenja između 500 ng/ml – 2500 ng/ml). Općenito, izloženost lijeku bila je veća u starijih bolesnika (u dobi od 7 do < 18 godina) nego u mlađih bolesnika (u dobi od 2 do < 7 godina).

Spol

Farmakokinetika posakonazola u žena usporediva je s onom u muškaraca.

Starije osobe

Opažen je porast C_{max} (26%) i AUC-a (29%) u starijih ispitanika (24 ispitanika ≥ 65 godina) u odnosu na mlađe ispitanike (24 ispitanika u dobi 18-45 godina). Međutim, u kliničkim ispitivanjima djelotvornosti sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u mlađih i starijih bolesnika.

Rasa

Zabilježen je lagani pad (16%) AUC-a i C_{max} posakonazol oralne suspenzije u ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bijele rase. Ipak, sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u ispitanika crne i bijele rase.

Tjelesna težina

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s tjelesnom težinom. U bolesnika tjelesne težine > 120 kg C_{av} je snižen za 25%, a u bolesnika tjelesne težine < 50 kg C_{av} je povišen za 19%. Stoga se predlaže poman nadzor bolesnika tjelesne težine veće od 120 kg zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene jednokratne doze posakonazol oralne suspenzije, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ($n=18$, $Cl_{Cr} \geq 20$ ml/min/ $1,73\text{ m}^2$) nije utjecalo na farmakokinetiku posakonazola, pa nije potrebna prilagodba doze. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n=6$, $Cl_{Cr} < 20$ ml/min/ $1,73\text{ m}^2$), AUC posakonazola jako je varirao [$> 96\%$ CV (koeficijent varijabilnosti)] u usporedbi s drugim kategorijama bubrežne funkcije [$< 40\%$ CV]. Međutim, kako se posakonazol ne eliminira putem bubrega u značajnoj mjeri, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se prilagođavanje doze ne preporučuje. Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 400 mg posakonazol oralne suspenzije u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (6 po grupi), srednja vrijednost AUC bila je 1,3 do 1,6 puta veća u odnosu na odgovarajuće ispitanike iz kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. Nisu određene koncentracije nevezanog lijeka te se ne može isključiti da je porast izloženosti nevezanom posakonazolu veći od opaženog porasta ukupnog AUC-a od 60%. Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) je u odgovarajućim skupinama

produljen sa približno 27 sati na ~ 43 sata. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre, ali se savjetuje oprez zbog moguće veće izloženosti u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kako je opaženo i kod drugih azolskih antimikotika, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza posakonazola primijećeni su učinci povezani s inhibicijom sinteze steroidnih hormona. U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima, pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi, opaženi su supresivni učinci na nadbubrežnu žlijezdu.

U pasa koji su primali lijek □□3 mjeseca razvila se neuronska fosfolipidoza pri manjoj sistemskoj izloženosti od one koja se postiže s terapijskim dozama u ljudi. Ovaj nalaz nije ustanovljen u majmuna koji su primali lijek tijekom godine dana. U dvanaestomjesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima nisu opaženi funkcionalni učinci na središnji ili periferni živčani sustav pri sistemskoj izloženosti većoj od one koja se postiže tijekom liječenja.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja u štakora opažena je plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola. Ovi nalazi ne upućuju nužno na potencijal lijeka za izazivanje funkcionalnih promjena u ljudi.

U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u majmuna nisu uočeni učinci na elektrokardiogram, uključujući QT i QTc-intervale, pri sustavnoj izloženosti 4,6 puta većoj od koncentracije koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u štakora, ehokardiografijom nisu utvrđeni znakovi dekompenzacije srca pri sistemskoj izloženosti 1,4 puta većoj od one koja se postiže tijekom liječenja. Zabilježeno je povišenje sistoličkog i arterijskog krvnog tlaka (do 29 mmHg) u štakora i majmuna pri sistemskoj izloženosti 1,4 puta odnosno 4,6 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi.

Provedena su ispitivanja utjecaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj u štakora. Pri izloženosti manjoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi posakonazol je prouzročio koštane varijacije i malformacije, distociju, produljeno trajanje gestacije, smanjenu srednju veličinu okota i smanjenu sposobnost postnatalnog preživljavanja. U kunića je posakonazol pokazao embriotoksične učinke pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Smatra se da su, kao i kod drugih azolskih antimikotika, navedeni učinci na reprodukciju posljedica utjecaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

makrogolglicerolhidroksistearat

natrijev citrat, dihidrat

citratna kiselina hidrat

emulzija simetikona (koja sadrži polidimetilsiloksan, polietilenglikol sorbitantristearat, metilcelulozu, silika-gel, polietilenglikol stearat, sorbatna kiselina (E200), benzoatna kiselina (E210) i sulfatna kiselina (E513))

ksantanska guma (E415)

natrijev benzoat (E211)

glukoza, tekuća

glicerol (E422)

titanijev dioksid (E171)

aroma jagode (sadrži propilenglikol)

voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon prvog otvaranja spremnika: 30 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Unutarnje pakiranje je smeđa (jantarna) staklena boca (tip III) zatvorena zatvaračem sigurnim za djecu i zaštitnom polipropilenskom kapicom s evidencijom otvaranja. Napunjena i zatvorena boca pakirana je u kartonsku kutiju zajedno sa žličicom od graduiranog polistirena (od 2,5 ml i 5 ml) za doziranje i primjenu suspenzije.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.,
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1380/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. srpnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200 Pabianice
POLJSKA

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
ŠPANJOLSKA

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
MALTA

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahitjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Posakonazol AHCL 40 mg/ml oralna suspenzija
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 40 mg posakonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži glukozu, natrijev benzoat (E211), benzojevu kiselinu (E210) i propilen glikol (E1520). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija
105 ml
Mjerna žličica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Prije uporabe dobro protresite.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Posakonazol oralna suspenzija i tablete posakonazola NISU međusobno zamjenjivi.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti po isteku 30 dana nakon otvaranja.
Datum otvaranja:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.,
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1380/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Posakonazol AHCL

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Posakonazol AHCL 40 mg/ml oralna suspenzija
posakonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 40 mg posakonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži glukozu, natrijev benzoat (E211), benzojevu kiselinu (E210) i propilen glikol (E1520). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija
105 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Prije uporabe dobro protresite.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Baciti po isteku 30 dana nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1380/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Posakonazol AHCL 40 mg/ml oralna suspenzija

posakonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Posakonazol AHCL i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Posakonazol AHCL
3. Kako uzimati Posakonazol AHCL
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Posakonazol AHCL
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Posakonazol AHCL i za što se koristi

Posakonazol AHCL sadrži lijek koji se zove posakonazol. On pripada skupini lijekova koji se zovu „antimikotici“. Primjenjuje se za sprječavanje i liječenje velikog broja različitih gljivičnih infekcija.

Ovaj lijek djeluje tako što ubija ili zaustavlja rast nekih vrsta gljivica koje mogu uzrokovati infekcije.

Posakonazol AHCL se može primjenjivati za liječenje sljedećih vrsta gljivičnih infekcija u odraslih kada drugi antimikotici nisu djelovali ili ste ih morali prestati uzimati:

- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Aspergillus* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja antimikoticima amfotericinom B ili itraconazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama iz roda *Fusarium* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, ili kada se liječenje amfotericinom B moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama koje uzrokuju bolesti kromblastomikozu i micetom, a koje se nisu poboljšale tijekom liječenja itraconazolom, ili kada se liječenje itraconazolom moralo prekinuti;
- infekcija prouzročenih gljivicama *Coccidioides* koje se nisu poboljšale tijekom liječenja amfotericinom B, itraconazolom ili flukonazolom, ili kada se liječenje tim lijekovima moralo prekinuti;
- infekcija u području usta ili grla (tzv. „mliječac“) prouzročenih gljivicom *Candida*, koje nisu prethodno liječene.

Ovaj se lijek također može primjenjivati za sprječavanje gljivičnih infekcija u odraslih bolesnika s visokim rizikom od dobivanja gljivične infekcije, kao što su:

- bolesnici čiji je imunološki sustav oslabljen zbog kemoterapije koju primaju za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) ili mijelodisplastičnog sindroma (MDS)
- bolesnici koji primaju visoke doze imunosupresiva nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Posakonazol AHCL

Nemojte uzimati Posakonazol AHCL:

- ako ste alergični na posakonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako uzimate terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozyd, halofantrin, kinidin, bilo koji lijek koji sadrži ergot alkaloida kao što su ergotamin ili dihidroergotamin ili statine kao što su simvastatin, atorvastatin ili lovastatin;
- ako ste tek započeli uzimati venetoklaks ili Vam se doza venetoklaksa za liječenje kronične limfocitne leukemije polako povećava.

Nemojte uzimati Posakonazol AHCL ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Posakonazol AHCL.

Za informacije o drugim lijekovima koji mogu imati međusobno djelovanje s lijekom Posakonazol AHCL, molimo pogledajte dio „Drugi lijekovi i Posakonazol AHCL“

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Posakonazol AHCL:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na druge antimikotike, kao što su ketokonazol, flukonazol, itraconazol ili vorikonazol;
- ako imate ili ste ikada imali tegobe s jetrom. Dok uzimate ovaj lijek, možda ćete morati raditi pretrage krvi;
- ako dobijete teški proljev ili povraćate, jer ta stanja mogu ograničiti učinkovitost ovog lijeka;
- ako imate promijenjen nalaz elektrokardiograma (EKG) koji pokazuje poremećaj koji se zove produljeni QTc-interval;
- ako imate slabost srčanog mišića ili zatajenje srca;
- ako imate vrlo spore otkucaje srca;
- ako imate poremećaj srčanog ritma;
- ako imate bilo koji poremećaj razine kalija, magnezija ili kalcija u krvi
- ako uzimate vinkristin, vinblastin ili druge vinka alkaloida (lijekove koji se primjenjuju za liječenje raka);
- ako uzimate venetoklaks (lijek koji se primjenjuje za liječenje raka).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Posakonazol AHCL.

Ako dobijete teški proljev ili povraćate dok uzimate Posakonazol AHCL, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri, jer to može narušiti ispravno djelovanje Posakonazol AHCLa. Za više informacija pogledajte dio 4.

Trebate izbjegavati izlaganje suncu tijekom liječenja. Važno je da područja kože izložena suncu zaštitite odgovarajućom odjećom i koristite kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom jer Vam koža može biti osjetljivija na sunčeve ultraljubičaste zrake.

Djeca

Posakonazol AHCL oralna suspenzija ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata (u dobi od 17 godina i mlađe).

Drugi lijekovi i Posakonazol AHCL

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Posakonazol AHCL ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- terfenadin (primjenjuje se za liječenje alergija);
- astemizol (primjenjuje se za liječenje alergija);
- cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba);

- pimozid (primjenjuje se za liječenje simptoma Touretteovog sindroma i duševne bolesti);
- halofantrin (primjenjuje se za liječenje malarije);
- kinidin (primjenjuje se za liječenje poremećaja srčanog ritma).

Posakonazol AHCL može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do vrlo ozbiljnih promjena srčanog ritma:

- svi lijekovi koji sadrže ergot alkalioide, kao što su ergotamin ili dihidroergotamin koji se primjenjuju za liječenje migrena. Posakonazol AHCL može povećati količinu ovih lijekova u krvi, što može dovesti do jakog smanjenja krvotoka u prstima na rukama ili nogama i može izazvati njihova oštećenja;
- „statin” kao što je simvastatin, atorvastatin ili lovastatin koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola;
- venetoklaks kada se koristi na početku liječenja određene vrste raka, kronične limfocitne leukemije.

Nemojte uzimati Posakonazol AHCL ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja ovog lijeka.

Drugi lijekovi

Pročitajte gore navedeni popis lijekova koji se ne smiju uzimati dok uzimate Posakonazol AHCL. Pored gore navedenih lijekova postoje i drugi lijekovi koji nose rizik od nastanka poteškoća sa srčanim ritmom, koji se može povećati ako se uzimaju s lijekom Posakonazol AHCL. Svakako obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate (na recept ili bez recepta).

Neki lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Posakonazol AHCL jer povećavaju njegovu količinu u krvi.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Posakonazol AHCL tako što smanjuju njegovu količinu u krvi:

- rifabutin i rifampicin (primjenjuju se za liječenje nekih infekcija). Ako već uzimate rifabutin, trebat ćete napraviti krvnu pretragu i paziti na neke moguće nuspojave rifabutina.
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili primidon (lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje napadaja).
- efavirenz i fosamprenavir, koji se koriste za liječenje HIV-infekcije.
- lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline, kao što su cimetidin i ranitidin ili omeprazol i slični lijekovi koji se zovu inhibitori protonske pumpe.
- flukloksacilin (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje bakterijskih infekcija).

Posakonazol AHCL može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova jer može povećati količinu tih lijekova u krvi. Ti lijekovi uključuju:

- vinkristin, vinblastin i druge vinka alkalioide (primjenjuju se za liječenje raka),
- venetoklaks (primjenjuje se za liječenje raka),
- ciklosporin (primjenjuje se tijekom ili nakon transplantacije),
- takrolimus i sirolimus (primjenjuju se tijekom ili nakon transplantacije),
- rifabutin (primjenjuje se za liječenje nekih infekcija),
- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije, a zovu se inhibitori proteaze (uključujući lopinavir i atazanavir koji se primjenjuju s ritonavirovom),
- midazolam, triazolam, alprazolam i drugi benzodiazepini (primjenjuju se kao sredstva za umirenje ili opuštanje mišića),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin ili druge blokatore kalcijevih kanala (primjenjuju se za liječenje povišenog krvnog tlaka),
- digoksin (primjenjuje se za liječenje zatajenja srca),
- glipizid ili druge sulfonilureje (primjenjuju se za liječenje povišenog šećera u krvi),
- sve-trans-retinoična kiselina (ATRA), poznata još i kao tretinoin (koristi se za liječenje određenih vrsta raka krvi).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Posakonazol AHCL.

Posakonazol AHCL s hranom i pićem

Kako bi se poboljšala apsorpcija posakonazola, treba ga, kad god je moguće, uzimati tijekom ili neposredno nakon obroka ili nutritivnog napitka (vidjeti dio 3 „Kako uzimati Posakonazol AHCL“). Nema podataka o utjecaju alkohola na posakonazol.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite o tome svog liječnika prije nego počnete uzimati Posakonazol AHCL. Nemojte uzeti Posakonazol AHCL ako ste trudni, osim ako Vam to nije preporučio Vaš liječnik.

Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Posakonazol AHCL, odmah se obratite svom liječniku.

Nemojte dojiti dok uzimate Posakonazol AHCL. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Posakonazol AHCL, možete osjetiti omaglicu, pospanost ili imati zamućen vid, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima i obratite se svom liječniku.

Posakonazol AHCL sadrži glukozu

Posakonazol AHCL sadrži približno 1,75 g glukoze u 5 ml suspenzije. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Posakonazol AHCL sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 5 ml suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

Posakonazol AHCL sadrži propilen glikol

Ovaj lijek sadrži do 5,2 mg propilen glikola (E1520) u 5 ml suspenzije.

Posaconazole AHCL sadrži natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 11,4 mg natrijevog benzoata (E211) u svakih 5 ml suspenzije.

Posaconazole AHCL sadrži benzojevu kiselinu

Ovaj lijek sadrži do 0,114 mg benzojeve kiseline (E210) u svakih 5 ml suspenzije.

3. Kako uzimati Posakonazol AHCL

Nemojte prijeći s oralne suspenzije posakonazola na tablete posakonazla ili želučanootpornu oralnu suspenziju posakonazola ili obratno bez razgovora s liječnikom ili ljekarnikom jer to može dovesti do smanjenja djelotvornosti lijeka i povećanog rizika za pojavu nuspojava.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje i Vaše stanje kako bi odredio koliko dugo morate uzimati Posakonazol AHCL i jesu li potrebne neke promjene dnevne doze.

Tablica ispod prikazuje preporučene doze i trajanje liječenja, koje ovise o vrsti infekcije koju imate i Vaš ih liječnik može individualno prilagoditi prema Vašim potrebama. Nemojte sami sebi prilagođavati dozu ili mijenjati svoj režim liječenja prije savjetovanja s liječnikom.

Kad god je moguće, trebate uzimati posakonazol tijekom ili odmah nakon hrane ili nutritivnog napitka.

Indikacija	Preporučena doza i trajanje liječenja
Liječenje gljivičnih infekcija otpornih na prethodnu terapiju (<i>invazivne aspergiloze, fuzarioze, kromoblastomikoze/micetomi, kokcidioidomikoze</i>)	Preporučena doza je 200 mg (jedna žličica od 5 ml) četiri puta na dan. Druga mogućnost, ako tako preporuči liječnik, je uzimati dozu od 400 mg (dvije žličice od 5 ml) dvaput na dan, pod uvjetom da obje doze možete uzeti tijekom ili nakon obroka ili nutritivnog napitka.
Prvo liječenje mliječca	Prvog dana liječenja uzmite jednu dozu od 200 mg (jednu žličicu od 5 ml). Nakon prvog dana uzimajte 100 mg (2,5 ml) jedanput na dan.
Prevenција ozbiljnih gljivičnih infekcija	Uzmite 200 mg (jednu žličicu od 5 ml) tri puta na dan.

Ako uzmete više lijeka Posakonazol AHCL nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka Posakonazol AHCL, odmah se obratite liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

Ako ste zaboravili uzeti Posakonazol AHCL

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite i zatim nastavite uzimati Posakonazol AHCL prema uobičajenom rasporedu. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, uzmite tu sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- mučnina ili povraćanje, proljev
- znakovi tegoba s jetrom – oni uključuju žutu boju kože ili bjeloočnica, neobično tamnu boju mokraće ili svijetlu boju stolice, mučninu bez razloga, tegobe sa želucom, gubitak apetita ili neobičan umor ili slabost, povećanje vrijednosti jetrenih enzima na krvnim pretragama
- alergijska reakcija.

Druge nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- poremećaj razine soli u krvi što se vidi na krvnim pretragama – znakovi uključuju osjećaj smetenosti ili slabosti
- neuobičajeni kožni osjeti, kao što su utrnulost, trnci, svrbež, žmarci, bockanje ili žarenje
- glavobolja
- niske razine kalija – vide se na krvnim pretragama
- niske razine magnezija – vide se na krvnim pretragama
- povišen krvni tlak
- gubitak apetita, bol u želucu ili nadražen želudac, vjetrovi, suha usta, promjene osjeta okusa

- žgaravica (žarenje u prsnom košu koje se diže do grla)
- niske razine neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija) – zbog toga možete biti skloniji infekcijama i to se može vidjeti na krvnim pretragama
- vrućica
- slabost, omaglica, umor ili pospanost
- osip
- svrbež
- zatvor
- nelagoda u rektumu

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- anemija – znakovi uključuju glavobolju, osjećaj umora ili omaglicu, nedostatak zraka ili blijedilo i nisku razinu hemoglobina koja se vidi na krvnim pretragama
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), što se vidi na krvnim pretragama – to može dovesti do krvarenja
- nizak broj leukocita, vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija), što se vidi na krvnim pretragama; zbog toga možete biti skloniji infekcijama
- visoki broj eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija) – to može nastati ako imate upalu
- upala krvnih žila
- tegobe sa srčanim ritmom
- napadaji (konvulzije)
- oštećenje živaca (neuropatija)
- nepravilan srčani ritam – vidi se na elektrokardiogramu (EKG-u), palpitacije, usporen ili ubrzan rad srca, povišen ili snižen krvni tlak
- snižen krvni tlak
- upala gušterače (pankreatitis) – to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- prekid dotoka kisika u slezenu (infarkt slezene) - to može uzrokovati jake bolove u trbuhu
- jake tegobe s bubrezima – znakovi uključuju mokrenje povećane ili smanjene količine mokraće koja je drugačije boje nego obično
- visoke razine kreatinina u krvi – vidi se na krvnim pretragama
- kašalj, štucavica
- krvarenje iz nosa
- jaka, oštra bol u prsima pri udisanju (pleuralna bol)
- otečene limfne žlijezde (limfadenopatija)
- smanjen osjećaj osjetljivosti, osobito kože
- nevoljno drhtanje
- visoke ili niske razine šećera u krvi
- zamagljen vid, osjetljivost na svjetlost
- ispadanje kose (alopecija)
- ranice u ustima
- drhtavica, opće loše osjećanje
- bol, križobolja ili bol u vratu, bol u rukama ili nogama
- zadržavanje vode (edemi)
- menstrualne tegobe (neuobičajeno vaginalno krvarenje)
- nesanica (insomnija)
- potpuna ili djelomična nemogućnost govora
- oticanje usta
- neuobičajeni snovi ili poteškoće sa spavanjem
- poteškoće s koordinacijom ili ravnotežom
- upala sluznice
- začepljen nos
- otežano disanje
- nelagoda u prsnom košu
- nadutost

- blaga do teška mučnina, povraćanje, grčevi i proljev čiji je uzročnik obično virus, bol u trbuhu
- podrigivanje
- osjećaj nervoze

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- upala pluća – znakovi uključuju nedostatak zraka i promjenu boje iskašljaja
- povišen krvni tlak u plućnim krvnim žilama (plućna hipertenzija), što može prouzročiti ozbiljno oštećenje pluća i srca
- krvni poremećaji poput neuobičajenog zgrušavanja krvi ili produljenog krvarenja,
- teške alergijske reakcije, uključujući rasprostranjeni osip u obliku mjehurića i ljuštenje kože
- mentalne tegobe, npr. čujete glasove ili vidite stvari koje nisu prisutne
- nesvjestica
- problemi s razmišljanjem ili govorom, nevoljni trzajni pokreti, osobito ruku, koje ne možete kontrolirati
- moždani udar – znakovi uključuju bol, slabost, utrnulost ili trnce u udovima
- slijepa ili tamna mrlja u vidnom polju
- zatajenje srca ili srčani udar, koji mogu dovesti do prestanka kucanja srca i smrti, tegobe sa srčanim ritmom uz iznenadnu smrt
- krvni ugrušci u nogama (duboka venska tromboza) – znakovi uključuju jaku bol ili oticanje nogu
- krvni ugrušci u plućima (plućna embolija) – znakovi uključuju nedostatak daha ili bol pri disanju
- krvarenje u želudac ili crijeva – znakovi uključuju povraćanje krvi ili krv u stolici
- blokada crijeva (opstrukcija crijeva), osobito završnog dijela tankog crijeva (ileum). Blokada sprječava da sadržaj crijeva prijeđe u debelo crijevo, a znakovi uključuju osjećaj nadutosti, povraćanje, teški zatvor, gubitak apetita i grčeve
- hemolitičko-uremijski sindrom, kada dolazi do razaranja crvenih krvnih stanica (hemoliza), koji može nastati sa ili bez zatajenja bubrega
- pancitopenija, nizak broj svih krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica i krvnih pločica) što se vidi na krvnim pretragama
- velike ljubičaste mrlje na koži (trombotička trombocitopenijska purpura)
- oticanje lica ili jezika
- depresija
- dvoslike
- bol u dojka
- neispravan rad nadbubrežnih žlijezdi – to može uzrokovati slabost, umor, gubitak apetita, promjenu boje kože
- neispravan rad hipofize – to može uzrokovati niske razine nekih hormona koji utječu na funkciju muških odnosno ženskih spolnih organa
- tegobe sa sluhom
- pseudoaldosteronizam, koji uzrokuje visoki krvni tlak s niskom razinom kalija u krvi (vidljivo u krvnim pretragama)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- neki su bolesnici prijavili da su se nakon uzimanja lijeka Posakonazol AHCL osjećali zbunjeno.
- crvenilo kože.

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Posakonazol AHCL

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Ako je u boci ostalo još nešto suspenzije više od 30 dana nakon prvog otvaranja, ne smijete više koristiti ovaj lijek. Molimo Vas da bocu s preostalom suspenzijom vratite ljekarniku.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Posakonazol AHCL sadrži

Djelatna tvar je posakonazol. Jedan mililitar oralne suspenzije sadrži 40 miligrama posakonazola.

Pomoćne tvari u suspenziji su makrogolglicerolhidroksistearat, natrijev citrat, dihidrat, citratna kiselina hidrat, emulzija simetikona (koja sadrži polidimetilsiloksan, polietilenglikol sorbitantristearat, metilcelulozu, silika-gel, polietilenglikol stearat, sorbatnu kiselinu (E200), benzoatnu kiselinu (E210) i sulfatnu kiselinu (E513)), ksantanska guma (E415), natrijev benzoat (E211), glukoza, tekuća, glicerol (E422), titanijev dioksid (E171), aroma jagode (sadrži propilenglikol) i pročišćena voda.

Kako Posakonazol AHCL izgleda i sadržaj pakiranja

Posakonazol AHCL je bijela do bjelkasta suspenzija, pakirana u smeđoj (jantarnoj) staklenoj boci. Uz svaku bocu priložena je mjerna žličica za odmjeravanje 2,5 ml i 5 ml oralne suspenzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Španjolska

Proizvođač

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Španjolska

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200 Pabianice
Poljska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.