

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole Accord 100 mg zarnās šķīstošās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 100 mg posakonazola (*posaconazolam*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā tablete

Dzeltena, apvalkota kapsulas formas tablete, kuras garums ir aptuveni 17,5 mm un platums aptuveni 6,7 mm, ar iespaidumu "100P" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Posaconazole Accord zarnās šķīstošās tabletes indicētas lietošanai šādu sēnīšinfekciju ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze.

Posaconazole Accord zarnās šķīstošās tabletes ir indicētas šādu sēnīšu infekciju ārstēšanai pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kas sver vairāk par 40 kg un pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

- invazīva aspergiloze pacientiem ar slimību, kas nav rezistentā pret amfotericīnu B vai itrakonazolu vai pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;
- fuzarioze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, vai arī pacientiem, kuri nepanes amfotericīnu B;
- hromblastomikoze un micetoma pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar itrakonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes itrakonazolu;
- kokcidioidomikoze pacientiem, kuru slimība nepakļaujas ārstēšanai ar amfotericīnu B, itrakonazolu vai flukonazolu, vai arī pacientiem, kuri nepanes šīs zāles;

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

Posaconazole Accord zarnās šķīstošās tabletes indicētas arī pret invazīvu sēnīšinfekciju profilaksei pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kas sver vairāk par 40 kg un pieaugušajiem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu):

pacientiem ar akūtu mieloleikozi (AML) vai mielodisplastiskiem sindromiem (MDS), kuri saņem remisiju ierosinošu ķīmijterapiju, kura, domājams, izraisīs ilgstošu neitropēniju, un kuriem ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks;

- asinsrades cilmes šūnu transplantāta (ACŠT) recipientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju lielā devā transplantāta reakcijas pret saimnieku profilaksei un kuriem ir augsts invazīvas sēnīšinfekcijas risks.

Lūdzu, skatiet Posaconazole AHCL 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai zāļu aprakstā par lietošanu orofaringeālas kandidozes ārstēšanā.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Posaconazole Accord tablešu un Posaconazole Accord suspensijas iekšķīgai lietošanai savstarpējā neaizvietojamība

Tabletes nav savstarpēji aizvietojamas ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, ņemot vērā šo abu zāļu formu dozēšanas biežuma, lietošanas kopā ar uzturu un zāļu koncentrācijas plazmā atšķirības. Tādēļ sekojiet katras zāļu formas dozēšanas īpašajām rekomendācijām.

Devas

Posakonazols ir pieejams arī kā 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai un 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Posakonazola tabletes gan pēc ēšanas, gan tukšā dūšā parasti ļauj panākt augstāku zāļvielas ekspozīciju plazmā nekā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai. Tādēļ optimālas zāļu koncentrācijas sasniegšanai plazmā tablešu forma ir ieteicamāka par suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kas sver vairāk par 40 kg un pieaugušajiem norādīta 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva pediatriem pacientiem no 2 gadu vecuma, kas sver vairāk par 40 kg un pieaugušajiem atkarībā no indikācijas

Indikācija	Deva un terapijas ilgums (skatīt 5.2. apakšpunktu)
Invazīvas aspergilozes ārstēšana (tikai pieaugušajiem)	Piesātinošā deva 300 mg (trīs 100 mg tabletes vai 300 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes vai 300 mg koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošana) vienu reizi dienā. Tablešu devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Ieteicamais terapijas ilgums ir 6-12 nedēļas. Intravenozas ievadīšanas nomaiņa ar iekšķīgu lietošanu vai otrādi ir pieņemama, ja klīniski indicēta.
Rezistentas invazīvas sēnīšinfekcijas (ISI)/pacienti ar ISI, kuri nepanes 1. izvēles terapiju	Piesātinošā deva 300 mg (trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā. Visas devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Terapijas ilgums ir atkarīgs no pamatslimības smaguma pakāpes, atveseļošanās no imūnsupresijas un klīniskās atbildes reakcijas.
Invazīvu sēnīšinfekciju profilakse	Piesātinošā deva 300 mg (trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā. Visas devas var lietot neatkarīgi no pārtikas uzņemšanas. Terapijas ilgums ir atkarīgs no neitropēnijas vai imūnsupresijas mazināšanās. Pacienti ar akūtu mieloleikozi vai mielodisplastiskiem sindromiem profilakse ar Posaconazole Accord jāsāk vairākas dienas pirms paredzamās neitropēnijas sākšanās un jāturpina 7 dienas pēc neitrofilo leikocītu skaita palielināšanās virs 500 šūnām uz mm ³ .

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmēs posakonazola farmakokinētiku, un devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem ir normāla aknu darbība, ierobežoti dati par aknu darbības traucējumu (arī hroniskas „C” smaguma pakāpes aknu slimības pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz posakonazola farmakokinētiku pierāda paaugstinātu koncentrāciju plazmā, tomēr neliecina, ka jāpielāgo deva (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, jo var būt paaugstināta koncentrācija plazmā.

Pediātriskā populācija

Posakonazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Posaconazole Accord zarnās šķīstošās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (5.2. apakšpunktu). Tabletes jānorij veselas kopā ar ūdeni, un tās nedrīkst sasmalcināt, košļāt vai sadalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

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

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

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

Lietošana vienlaicīgi ar venetoklaksu tā lietošanas sākumā un devas titrēšanas fāzē hroniskas limfocitopenijas (HLL) pacientiem (skatīt 4.4. un 4.5. pakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Informācijas par krustoto jutību starp posakonazolu un citiem azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem nav. Jāievēro piesardzība, ordinējot posakonazolu pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret citiem azoliem.

Aknu toksicitāte

Posakonazola terapijas laikā ziņots par aknu reakcijām (piemēram, vieglu līdz vidēji smagu ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, kopējā bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos un/vai klīnisku hepatītu). Aknu funkcionālo testu rezultātu paaugstināšanās parasti bija pārejoša pēc terapijas pārtraukšanas un dažos gadījumos šo testu rezultāti normalizējās bez terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos terapijas laikā ziņots par smagākām aknu reakcijām ar letālu iznākumu. Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo klīniskā pieredze ir ierobežota, turklāt šiem pacientiem var būt augstāka posakonazola koncentrācija plazmā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības kontrole

Sākot ārstēšanu ar posakonazolu, un tās laikā jānosaka aknu funkcionālie rādītāji. Pacienti, kuriem posakonazola terapijas laikā rodas aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes, regulāri jākontrolē, vai neveidojas nopietnāks aknu bojājums. Pacienta aprūpei jāietver aknu darbības laboratoriska novērtēšana (īpaši aknu funkcionālie testi un bilirubīns). Ja klīniskās pazīmes un simptomi liecina par aknu slimības attīstību, jāapsver posakonazola lietošanas pārtraukšana.

QTc intervāla pagarināšanās

Dažu azolu lietošana bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Posakonazolu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti, un zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Posakonazols uzmanīgi lietojams pacientiem ar proaritmiskiem stāvokļiem, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, īpaši sirds mazspējas klātbūtnē,
- sinusa bradikardija,
- esošas simptomātiskas aritmijas, vienlaicīgi tiek lietotas zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu (citas zāles, nevis tās, kas minētas 4.3. apakšpunktā).

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

Zāļu mijiedarbība

Posakonazols ir CYP3A4 inhibitors un to drīkst lietot tikai īpašos apstākļos, ja vienlaicīgi lieto arī citas zāles, kuras metabolizē CYP3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Midazolāms un citi benzodiazepīni

Ilgstošas sedācijas un iespējama elpošanas nomākuma riska dēļ vienlaicīgu posakonazola un CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāma, triazolāma, alprazolāma) lietošanu drīkst apsvērt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Jāapsver nepieciešamība pielāgot CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vinkristīna toksicitāte

Azolu pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar neirotoksicitāti un citām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot krampju lēkmes, perifēro neiropātiju, anti-diurētiskā (ADH) hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu un paralītisku ileusu. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Venetoklaksa toksicitāte

Spēcīgu CYP3A inhibitoru, tostarp posakonazola, vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātu venetoklaksu var palielināt venetoklaksa toksicitātes, arī audzēja sabrukšanas sindroma (*tumour lysis syndrome*; TLS) un neitropēnijas, risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Sīkāku informāciju skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā.

Rifamicīna grupas antibakteriālie līdzekļi (rifampicīns, rifabutīns), noteikti pretkrampju līdzekļi (fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, primidons) un efavirens.

Lietojot kombinācijā, posakonazola koncentrācija var nozīmīgi pazemināties, tāpēc jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ekspozīcija plazmā

Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas ir augstāka nekā pēc posakonazola suspensijas lietošanas. Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas laika gaitā var paaugstināties dažiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Nav pietiekami daudz farmakokinētikas datu par pacientiem ar smagiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem (piemēram, smagu caureju). Pacienti ar smagu caureju vai vemšanu rūpīgi jānovēro, lai atklātu sēnīšinfekciju uzliesmojumu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz posakonazolu

Posakonazols tiek metabolizēts UDP glikuronidācijā (2. fāzes enzīmi) un ir substrāts izvadīšanai ar p-glikoproteīnu (P-gp) *in vitro*. Tāpēc šo izvadīšanas ceļu inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns, klaritromicīns, eritromicīns u.c.) vai induktori (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, daži pretkrampju līdzekļi u.c.) var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt posakonazola koncentrāciju plazmā.

Rifabutīns

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

Efavirens

Efavirens (400 mg vienu reizi dienā) mazināja posakonazola C_{max} un AUC attiecīgi par 45 % un 50 %. No posakonazola un efavirensa vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums pacientam neatsver risku.

Fosamprenavīrs

Fosamprenavīra lietošana kopā ar posakonazolu var izraisīt posakonazola koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Ja nepieciešama vienlaicīga lietošana, ieteicams rūpīgi kontrolēt, vai neprogresē sēnīšinfekcijas. Fosamprenavīra atkārtotu devu (700 mg divreiz dienā 10 dienas) lietošana samazināja posakonazola iekšīgi lietojamās suspensijas C_{max} un AUC (200 mg vienu reizi dienā 1. dienā, 200 mg divreiz dienā 2. dienā, tad 400 mg divreiz dienā 8 dienas) par attiecīgi 21 % un 23 %. Posakonazola ietekme uz fosamprenavīra līmeni, ja fosamprenavīru lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, nav zināma.

Fenitoīns

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

H₂ receptoru antagonisti un protonu sūkņa inhibitori

Lietojot posakonazola tabletes vienlaicīgi ar antacīdiem, H₂ receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem, nenovēroja klīniski nozīmīgu ietekmi. Lietojot posakonazola tabletes vienlaicīgi ar antacīdiem, H₂ receptoru antagonistiem un protonu sūkņa inhibitoriem, posakonazola tablešu deva nav jāpielāgo.

Posakonazola ietekme uz citām zālēm

Posakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. Posakonazola lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem var būtiski pastiprināt CYP3A4 substrātu iedarbību, par ko liecina turpmāk aprakstītā ietekme uz takrolimu, sirolimu, atazanavīru un midazolāmu. Lietojot posakonazolu vienlaicīgi ar intravenozi ievadītiem CYP3A4 substrātiem, jāievēro piesardzība, un var būt jāsamazina CYP3A4 substrāta deva. Ja posakonazolu lieto vienlaicīgi ar iekšķīgi lietojamiem CYP3A4 substrātiem, kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā var būt saistīta ar nepieņemamām nevēlamām blakusparādībām, rūpīgi jākontrolē CYP3A4 substrāta koncentrācija plazmā un/vai nevēlamo blakusparādību rašanās un pēc vajadzības jāpielāgo deva. Vairākos mijiedarbības pētījumos piedalījās veseli brīvprātīgie, kuriem posakonazola iedarbība ir spēcīgāka nekā pacientiem, kuriem ievadīta tāda pati deva. Pacientiem posakonazola ietekme uz CYP3A4 substrātiem var būt nedaudz vājāka nekā veseliem brīvprātīgajiem, un sagaidāms, ka dažādiem pacientiem tā atšķirsies, jo atšķiras posakonazola iedarbība. Posakonazola vienlaicīgas lietošanas ietekme uz CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā var būt dažāda arī vienam pacientam.

Terfenadīns, astemizols, cisapriāds, pimozīds, halofantrīns un hinidīns (CYP3A4 substrāti)

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

Melnā rudzu grauda alkaloīdi

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

HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, simvastatīns, lovastatīns un atorvastatīns)

Posakonazols var būtiski paaugstināt HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kurus metabolizē CYP3A4, koncentrāciju plazmā. Ārstēšanās laikā ar posakonazolu, ārstēšana ar šiem HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem ir jāpārtrauc, jo to paaugstinātais līmenis bijis saistīts ar rābdomiolīzi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kapmirtes alkaloīdi

Lielākā daļa kapmirtes alkaloīdu (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) ir CYP3A4 substrāti. Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu, ieskaitot posakonazolu, vienlaicīga lietošana ar vinkristīnu ir saistīta ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Posakonazols var paaugstināt kapmirtes alkaloīdu koncentrāciju plazmā, kas var izraisīt neirotoksicitāti un citas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tādēļ azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, ieskaitot posakonazolu, jārezervē tādiem pacientiem, kas saņem kapmirtes alkaloīdus, ieskaitot vinkristīnu, kuriem nav alternatīvas pretsēnīšu terapijas izvēles.

Rifabutīns

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

Sirolīms

Atkārtota posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas devu (pa 400 mg divas reizes dienā 16 dienas) lietošana veseliem cilvēkiem palielināja sirolīma (vienas 2 mg devas) C_{max} un AUC attiecīgi vidēji 6,7 un 8,9 reizes (intervāls 3,1 līdz 17,5 reizes). Posakonazola ietekme uz sirolīma līmeni pacientiem nav zināma, taču sagaidāms, ka tā ir mainīga, jo posakonazola iedarbības līmenis pacientiem ir dažāds. Posakonazola lietošana vienlaicīgi ar sirolīmu nav ieteicama, un, kad vien iespējams, no tās jāvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, posakonazola terapijas sākšanas laikā ieteicams

sirolima devu krietni samazināt un ļoti bieži jāuzrauga sirolima zemākā koncentrācija pilnasinīs. Sirolima koncentrācija jānosaka, sākot terapiju ar posakonazolu, vienlaicīgas terapijas laikā un pārtraucot posakonazola terapiju, un sirolima deva atbilstoši jāpielāgo. Jāatzīmē, ka saistība starp sirolima minimālo koncentrāciju un AUC, lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, mainās. Tādējādi sirolima minimālā koncentrācija, kas atbilst parastam terapeitiskam diapazonam, var izraisīt zāļu subterapeitisku līmeni. Tādēļ jācenšas sasniegt minimālās koncentrācijas, kas atbilst parastā terapeitiskā diapazona augšējai daļai, un rūpīgi jāseko klīniskām pazīmēm un simptomiem, laboratoriskiem rādītājiem un audu biopsijas rezultātiem.

Ciklosporīns

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

Takrolims

Posakonazols paaugstināja takrolima C_{max} un AUC (0,05 mg/kg ķermeņa masas reizes deva) par attiecīgi 121 % un 358 %. Klīniskās efektivitātes pētījumos ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību, kuras dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un/vai posakonazola lietošanas pārtraukšana. Sākot ārstēšanu ar posakonazolu pacientiem, kuri jau saņem takrolimu, ieteicams samazināt takrolima devu (piemēram, līdz aptuveni vienai trešdaļai patreizējās devas). Pēc tam vienlaicīgās lietošanas laikā un līdz posakonazola lietošanas pārtraukšanai rūpīgi jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva.

HIV proteāzes inhibitori

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

Midazolāms un citi benzodiazepīni, kurus metabolizē CYP3A4

Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (pa 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (0,05 mg/kg) iedarbību (AUC) par 83 %. Citā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, atkārtota posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai devu lietošana (pa 200 mg divreiz dienā 7 dienas) palielināja intravenozi ievadīta midazolāma (viena 0,4 mg deva) C_{max} un AUC attiecīgi vidēji 1,3 un 4,6 reizes (intervāls 1,7 līdz 6,4 reizes); posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai pa 400 mg divreiz dienā 7 dienas palielināja intravenozi ievadīta midazolāma C_{max} un AUC attiecīgi 1,6 un 6,2 reizes (intervāls 1,6 līdz 7,6 reizes). Abas posakonazola devas palielināja iekšķīgi lietota midazolāma (viena 2 mg perorāla deva) C_{max} un AUC attiecīgi 2,2 un 4,5 reizes. Bez tam vienlaicīgas lietošanas laikā posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai (200 mg vai 400 mg) palielināja midazolāma vidējo terminālo izvadīšanas pusperiodu no plazmas no aptuveni 3 - 4 stundām līdz 8-10 stundām.

Tā kā ir ilgākas sedācijas risks, posakonazolu lietojot vienlaicīgi ar jebkuru CYP3A4 metabolizētu benzodiazepīnu (piemēram, midazolāmu, triazolāmu, alprazolāmu), ieteicams apsvērt devas pielāgošanas nepieciešamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kalcija kanālu blokatori, kurus metabolizē CYP3A4 (piemēram, diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns)

Lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, ieteicama bieža kontrole, lai atklātu ar kalcija kanālu blokatoriem saistītās nevēlamās blakusparādības un toksicitāti. Var būt jāpielāgo kalcija kanālu blokatoru deva.

Digoksīns

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

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi

Glipizīdu lietojot vienlaicīgi ar posakonazolu, dažiem veselīgiem brīvprātīgajiem pazeminājās glikozes koncentrācija. Cukura diabēta slimniekiem ieteicams kontrolēt glikozes koncentrāciju.

All-trans retīnskābe (*all trans retinoic acid*- ATRA) vai tretinoīns

Tā kā ATRA metabolizē aknu CYP450 enzīmi, īpaši CYP3A4, vienlaicīga lietošana ar posakonazolu, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, var pastiprināt tretinoīna iedarbību, tādējādi palielinot toksicitāti (īpaši hiperkalciēmiju). Ārstēšanas ar posakonazolu laikā un turpmākajās dienās pēc ārstēšanas jākontrolē kalcija līmenis serumā un, ja nepieciešams, jāpārskatī atbilstoša tretinoīna devas pielāgošana.

Venetoklakss

Salīdzinot ar 400 mg venetoklaksa monoterapiju, 300 mg posakonazola (spēcīga CYP3A inhibitora) vienlaicīga lietošana ar 50 mg un 100 mg venetoklaksa 7 dienas 12 pacientiem palielināja venetoklaksa C_{max} attiecīgi līdz 1,6 reizēm un 1,9 reizēm un AUC attiecīgi līdz 1,9 reizēm un 2,4 reizēm (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Skatīt venetoklaksa zāļu aprakstu.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Informācija par posakonazola lietošanu grūtniecēm nav pietiekama. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Posakonazolu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ieguvums mātei nav pārliecinoši lielāks kā risks auglim/

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Posakonazols neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem devā līdz 180 mg/kg (3,4 reizes vairāk nekā ir 300 mg tabletē, pamatojoties uz līdzsvara koncentrāciju pacienta organismā) vai žurku mātītēm devā līdz 45 mg/kg (2,6 reizes vairāk nekā ir 300 mg tabletē, pamatojoties uz līdzsvara koncentrāciju plazmā pacienta organismā). Klīniskas pieredzes, kas vērtētu posakonazola ietekmi uz cilvēku fertilitāti, nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā, lietojot posakonazolu, ziņots par noteiktām nevēlamām blakusparādībām (piemēram, reiboni, miegainību u.c.), kas var ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu/mehānismu apkalpošanu, jāievēro

piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dati par drošumu iegūti galvenokārt no pētījumiem par suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas drošums vērtēts >2400 pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem, kuri iesaistīti klīniskos pētījumos, un ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi. Visbiežāk novērotās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, caureja, paaugstināta ķermeņa temperatūra un paaugstināts bilirubīna līmenis.

Posakonazola tabletes

Posakonazola tablešu drošums vērtēts 104 veseliem brīvprātīgajiem un 230 pacientiem, kuri bija iesaistīti klīniskajā pētījumā par pretsēnīšu profilaksi.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un posakonazola tablešu drošums vērtēts 288 pacientiem, kuri bija iesaistīti klīniskajā pētījumā par invazīvas aspergilozes ārstēšanu un no kuriem 161 pacients saņēmis koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un 127 pacienti saņēmuši tablešu zāļu formu.

Tablešu zāļu forma pētīta tikai pacientiem ar AML vai MDS, kā arī pacientiem pēc ACŠT, kuriem ir transplantāta reakcijas pret saimniekorganismu slimība (TRPSS) vai kuriem pastāv tās rašanās risks. Maksimālais ekspozīcijas ilgums tablešu zāļu formas lietošanas gadījumā bija īsāks nekā iekšķīgi lietojamās suspensijas gadījumā. Ekspozīcija plazmā pēc tablešu zāļu formas lietošanas bija augstāka nekā tā, ko novēroja, lietojot suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Posakonazola tablešu drošums vērtēts 230 pacientiem, kuri bija iesaistīti pivotālā klīniskajā pētījumā. Pacientus iesaistīja nesalīdzinošā posakonazola tablešu farmakokinētikas un drošuma pētījumā, kurā šīs zāles lietoja sēnīšslimību profilaksei. Pacientiem bija nomākta imūnās sistēmas darbība un noteiktas pamatslimības, tai skaitā hematoloģisks ļaundabīgais audzējs, neitropēnija pēc ķīmijterapijas, TRPSS vai stāvoklis pēc ACŠT. Posakonazola terapijas lietošanas ilguma mediāna bija 28 dienas. Divdesmit pacienti saņēma 200 mg dienas devu, un 210 pacienti saņēma 300 mg dienas devu (pēc lietošanas divreiz dienā 1. dienā abās kohortās).

Posakonazola tablešu un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošums tika pētīts arī kontrolētā invazīvas aspergilozes ārstēšanas pētījumā. Maksimālais invazīvās aspergilozes ārstēšanas ilgums bija līdzīgs tam, kāds pētīts glābšanas terapijai ar suspensiju iekšķīgai lietošanai, bet lielāks, nekā lietojot tabletes vai koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai profilakses nolūkos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klasificējot pēc orgānu sistēmām, nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc to biežuma, ko apzīmē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ziņotās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam*

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	neitropēnija
Retāk:	trombocitopēnija, leukopēnija, anēmija, eozinofīlija, limfadenopātija, liesas infarkts
Reti:	hemolītiski urēmiskais sindroms, trombotiska trombocitopēniska purpura, pancitopēnija, koagulopātija, asiņošana

Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk:	alerģiska reakcija
Reti:	paaugstinātas jutības reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Reti:	virsnieru mazspēja, samazināts gonadotropīna daudzums asinīs, pseido aldosteronisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži:	elektrolītu disbalanss, anoreksija, samazināta ēstgriba,
Retāk:	hipokaliēmija, hipomagniēmija Hiperlikēmija, hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi	
Retāk:	patoloģiski sapņi, apjukuma stāvoklis, miega traucējumi
Reti:	psihotiski traucējumi, depresija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	parestēzija, reibonis, miegainība, galvassāpes, disgeizija
Retāk:	krampji, neiropatija, hipoestēzija, trīce, afāzija, bezmiegs
Reti:	cerebrovaskulāri traucējumi, encefalopātija, perifērā neiropatija, sinkope
Acu bojājumi	
Retāk:	redzes miglošanās, fotofobija, samazināts redzes asums
Reti:	diplopija, skotoma
Ausu un labirinta bojājumi	
Reti:	dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk:	pagarināta QT intervāla sindroms [§] , novirzes elektrokardiogrammā [§] , sirdsklauves, bradikardija,
Reti:	superventrikulāras ekstrasistoles, tahikardija <i>torsade de pointes</i> , pēkšņa nāve, kambaru tahikardija, sirds darbības un elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja, miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	hipertensija
Retāk:	hipotensija, vaskulīts
Reti:	plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	klepus, epistakse, žagas, deguna aizlikums, pleirītiskas sāpes, tahipnoja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	slikta dūša
Bieži:	vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija, sausa mute, meteorisms, aizcietējums, anorektāla diskomforta sajūta

Retāk:	pankreatīts, vēdera pūšanās, enterīts, diskomforta sajūta pakrūtē, atraugas, gastroezofageālā atviļņa slimība, mutes dobuma tūska
Reti:	kuņģa-zarnu trakta asiņošana, ileuss
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	palielināti aknu funkcionālo testu rezultāti (paaugstināts ASAT, ALAT, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis)
Retāk:	hepatocelulārs bojājums, hepatīts, dzelte, hepatomegālija, holestāze, toksiska ietekme uz aknām, aknu darbības traucējumi
Reti:	aknu mazspēja, holestātisks hepatīts, hepatosplenomegālija, aknu jutība, <i>asterixis</i>
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	izsitumi, nieze
Retāk:	čūlas mutē, matu izkrišana, dermatīts, eritēma, petehijas
Reti:	Stīvensa-Džonsona sindroms, vezikulāri izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk:	muguras sāpes, kakla sāpes, skeleta muskuļu sāpes, ekstremitāšu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, palielināts kreatinīna daudzums asinīs
Reti:	nieru tubulāra acidoze, intersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	menstruāciju traucējumi
Reti:	sāpes krūtīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži:	paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis), astēnija, nogurums
Retāk:	tūska, sāpes, drebuļi, slikta pašsajūta, diskomforta sajūta krūškurvī, zāļu nepanesamība, nervozitāte, gļotādu iekaisums
Reti:	mēles tūska, sejas tūska
Izmeklējumi	
Retāk:	izmainīts zāļu līmenis, pazemināts fosfora līmenis asinīs, novirzes krūškurvja rentgenizmeklējuma rezultātos

* Ņemtas vērā blakusparādības, kas novērotas iekšķīgi lietojamās suspensijas, zarnās šķīstošo tablešu un koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai lietošanas gadījumā.

§ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Veicot uzraudzību pēc posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai reģistrācijas, ir ziņots par smagu aknu bojājumu ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes ar posakonazola tablešu pārdozēšanu nav.

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem, kuri saņēma posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai devā līdz 1600 mg dienā, nenovēroja savādākas nevēlamās blakusparādības, kā tikai tās, par kurām ziņoja pacienti, kuri lietoja mazākas devas. Vienam pacientam konstatēja nejaušu pārdozēšanu – viņš bija lietojis posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai devā 1200 mg divreiz dienā 3 dienas. Pētnieks neatklāja nekādas nevēlamas blakusparādības.

Posakonazols nav izvadāms hemodialīzes ceļā. Posakonazola pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Var apsvērt atbalstošu aprūpi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, Triazola un tetrazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC04.

Darbības mehānisms

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

Mikrobioloģija

Posakonazolam konstatēta aktivitāte *in vitro* pret šādiem mikroorganismiem: *Aspergillus* sugām (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* sugām (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* un *Fusarium* sugām, *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*. Mikrobioloģiskie dati liecina, ka posakonazols ir aktīvs pret *Rhizomucor*, *Mucor* un *Rhizopus*, tomēr pašlaik ir pārāk maz klīnisko datu, lai novērtētu posakonazola efektivitāti pret šiem izraisītājiem.

Ir pieejami šādi *in vitro* dati, taču to klīniskā nozīme nav zināma. Novērojumu pētījumā par > 3000 klīniskiem pelējuma izolātiem laikā no 2010. līdz 2018. gadam 90 % ne-*Aspergillus* sēņu novēroja šādas minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC): *Mucorales spp* (n=81) tā bija 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) - 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) - 0,5 mg/l un *Purpureocillium lilacinum* (n=21) - 1 mg/l.

Rezistence

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

Aspergillus sugu epidemioloģiskā robežvērtība (ECOFF)

ECOFF vērtības posakonazolam, kas atšķiras savvaļas populācijām no izolātiem ar iegūto rezistenci, ir noteiktas ar EUCAST metodiku.

EUCAST ECOFF vērtības:

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

Pašlaik nav pietiekami daudz datu, lai noteiktu klīniskās robežvērtības *Aspergillus* sugām. ECOFF vērtības nav pielīdzināmas klīniskajām robežvērtībām.

Robežvērtības

EUCAST MIC robežvērtības posakonazolam [jutīgs (S - *susceptible*); rezistents (R - *resistant*)]:

- *Candida albicans*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

Pašlaik nav pietiekami daudz datu, lai noteiktu klīniskās robežvērtības citām *Candida* sugām.

Kombinācijas ar citiem pretsēnīšu līdzekļiem

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

Klīniskā pieredze

Pētījuma kopsavilkums par posakonazola koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un tabletēm invazīvas aspergilozes ārstēšanai

Posakonazola drošumu un efektivitāti pacientu ar invazīvu aspergilozi ārstēšanai vērtēja dublmaskētā kontrolētā pētījumā (69. pētījumā) 575 pacientiem ar apstiprinātu, varbūtēju vai iespējamu sēnīšinfekciju saskaņā ar EORTC/MSG kritērijiem .

Pacienti tika ārstēti ar posakonazola (n=288) koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai vai lietoja tabletes 300 mg devā reizi dienā (1. dienā divas reizes). Salīdzināmajā grupā pacienti tika ārstēti ar vorikonazolu (n=287), ko ievadīja intravenozi 6 mg/kg divas reizes 1. dienā, pēc tam 4 mg/kg divreiz dienā, vai arī viņi zāles lietoja iekšķīgi 300 mg divas reizes 1. dienā, pēc tam 200 mg divreiz dienā. Terapijas ilguma mediāna bija 67 dienas (posakonazolam) un 64 dienas (vorikonazolam).

Ārstēt paredzētajā populācijā (ITT) (visas pētāmās personas, kuras saņēmušas vismaz vienu pētāmo zāļu devu) 288 pacienti saņēma posakonazolu un 287 pacienti saņēma vorikonazolu. Pilna analīzes kopas populācija (FAS) ir visas pētāmās personas no ITT populācijas, kurām pēc neatkarīga sprieduma tika noteikta apstiprināta vai varbūtēja invazīva aspergiloze: 163 pētāmās personas attiecībā uz posakonazolu un 171 pētāmā persona attiecībā uz vorikonazolu. Jebkāda cēloņa izraisīta mirstība un vispārējā klīniskā atbildes reakcija šajās divās populācijās ir parādīta attiecīgi 3. un 4. tabulā.

3. tabula. Posakonazola lietošana invazīvas aspergilozes ārstēšanai 1. pētījumā: jebkāda cēloņa izraisīta mirstība ITT un FAS populācijās līdz 42. dienai un 84. dienai

Populācija	Posakonazols		Vorikonazols		Atšķirība* (95 % TI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mirstība ITT populācijā līdz 42. dienai	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Mirstība ITT populācijā līdz 84. dienai	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Mirstība FAS populācijā līdz 42. dienai	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2, 8,8)
Mirstība FAS populācijā līdz 84. dienai	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9, 13,1)

* Koriģēta terapiju atšķirība balstīta uz Mietinena un Nurminena metodi, kas stratificēta, lietojot randomizācijas faktoru (mirstības/slikta iznākuma risks), izmantojot Kohreina-Mantela-Hensela svēršanas shēmu.

4. tabula. Posakonazola lietošana invazīvas aspergilozes ārstēšanai 1. pētījumā: vispārējā klīniskā atbildes reakcija 6. nedēļā un 12. nedēļā, FAS populācijā

Populācija	Posakonazols		Vorikonazols		Atšķirība* (95 % TI)
	N	Sekmīgi (%)	N	Sekmīgi (%)	
Vispārējā klīniskā atbildes reakcija FAS populācijā 6. nedēļā	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Vispārējā klīniskā atbildes reakcija FAS populācijā 12. nedēļā	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)

* Sekmīga vispārējā klīniskā atbildes reakcija tika definēta kā izdzīvošana ar daļēju vai pilnīgu atbildes reakciju Koriģēta terapiju atšķirība balstīta uz Mietinena un Nurminena metodi, kas stratificēta lietojot randomizācijas faktoru (mirstības/slikta iznākuma risks), izmantojot Kohreina-Mantela-Henshela svēršanas shēmu.

Apvienots pētījums par posakonazola tabletēm

Pētījums 5615 bija nesalīdzinošs daudzcentru pētījums, ko veica, lai vērtētu posakonazola tablešu farmakokinētiskās īpašības, drošumu un panesamību. Pētījumu 5615 veica pacientu populācijā, kas bija līdzīga tai, kurai iepriekš pivotālā klīniskā programmā pētīja posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai. Pētījumā 5615 iegūtos farmakokinētiku un drošumu raksturojošos datus saistīja ar jau esošajiem datiem (arī efektivitāti raksturojošiem datiem) par suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Pētāmo personu populāciju veidoja: 1) pacienti ar AML vai MDS, kuri iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju un kuriem bija izveidojusies vai bija paredzama būtiska neitropēnija; 2) pacienti, kuriem bija veikta ACŠT un kuri saņēma imūnsupresantu terapiju TRPSS profilaksei vai ārstēšanai. Vērtēja divu dažādu devu shēmu grupas: 200 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam lietojot 200 mg vienu reizi dienā (IA daļa), un 300 mg divreiz dienā 1. dienā, pēc tam lietojot 300 mg vienu reizi dienā (1.B un 2. daļa).

1. dienā un 8. dienā, kad bija sasniegta līdzsvara koncentrācija, no visām 1. daļas pētāmajām personām un no daļas 2. daļas pētāmo personu paņēma sēriju FK paraugu. Turklāt lielākā pacientu populācijā vairākas dienas līdzsvara koncentrācijas laikā pirms nākamās devas lietošanas (C_{min}) paņēma atsevišķus FK paraugus. Pamatojoties uz vidējo C_{min} koncentrāciju, 186 pētāmajām personām, kuras lietoja 300 mg devu, varēja aprēķināt prognozējamo vidējo koncentrāciju (C_{av}). C_{av} pacientu FK analīzē konstatēts, ka 81 % pētāmo personu, kuras ārstēja ar devu 300 mg vienu reizi dienā, tika sasniegta prognozējamā līdzsvara fāzes C_{av} , kas bija 500–2500 ng/ml. Vienai pētāmajai personai (<1 %) prognozējamā C_{av} bija zemāka par 500 ng/ml, un 19 % pētāmo personu prognozējamā C_{av} bija augstāka par 2500 ng/ml. Pētāmajām personām vidējā prognozējamā C_{av} tika sasniegta, kad līdzsvara koncentrācija bija 1970 ng/ml.

5.tabulā parādīts ekspozīcijas (C_{av}) salīdzinājums pēc posakonazola tablešu un posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas terapeitiskās devās pacientiem, kuri tika izraudzīti kvartiļu analīzes veikšanai. Ekspozīcija pēc tablešu lietošanas kopumā ir augstāka, taču pārklājas ar ekspozīciju pēc posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas.

5.tabula. Cav kvartiļu analīzes, izmantojot datus no pivotāliem posakonazola tablešu un iekšķīgi lietojamās suspensijas pētījumiem ar pacientiem

	Posakonazola tabletes	Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai		
	Profilakse AML un ACŠT gadījumā Pētījums 5615	Profilakse TRPSS gadījumā Pētījums 316	Profilakse neitropēnijas gadījumā Pētījums 1899	Ārstēšana — invazīva aspergiloze Pētījums 0041
	300 mg vienu reizi dienā (1. dienā 300 mg divreiz dienā)*	200 mg trīsreiz dienā	200 mg trīsreiz dienā	200 mg četrreiz dienā (hospitalizācijas laikā), pēc tam 400 mg divreiz dienā
Kvartile	pCav diapazons (ng/ml)	Cav diapazons (ng/ml)	Cav diapazons (ng/ml)	Cav diapazons (ng/ml)
Q1	442 - 1223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
Q2	1240 - 1710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
Q3	1719 - 2291	915 - 1563	490 - 734	550 - 861
Q4	2304 - 9523	1563 - 3650	734 - 2200	877 - 2010
pCav: prognozējamā Cav Cav = vidējā koncentrācija, mērot līdzsvara fāzē *20 pacientu saņēma 200 mg vienu reizi dienā (1. dienā 200 mg divreiz dienā)				

Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai pētījumu kopsavilkums

Invazīva aspergiloze

Iekšķīgu posakonazola suspensijas lietošanu pa 800 mg dienā dalītās devās vērtēja nesalīdzinošā glābjošas terapijas pētījumā invazīvas aspergilozes ārstēšanā pacientiem ar slimību, kas nepakļāvās ārstēšanai ar amfotericīnu B (tai skaitā liposomu zāļu formām) vai itrakonazolu, kā arī pacientiem, kuri nepanesa šīs zāles (pētījums 0041). Klīniskos iznākumus salīdzināja ar ārēju kontrolgrupu, ko veidoja, retrospektīvi pārskatot medicīniskos pierakstus. Ārējā kontrolgrupā iekļāva 86 pacientus, kurus gandrīz vienlaicīgi un tajos pašos centros, kur ar posakonazolu ārstētos pacientus, ārstēja ar pieejamo terapiju (kā minēts iepriekš). Vairumā gadījumu gan posakonazola grupā (88 %), gan ārējā kontrolgrupā (79 %) aspergilozi uzskatīja par rezistentu pret iepriekšējo terapiju.

Kā redzams 6. tabulā, veiksmīgu atbildes reakciju (pilnīga vai daļēja izzušana) ārstēšanas beigās novēroja 42 % ar posakonazolu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 26 % ārējā grupā. Tomēr šis nebija prospektīvs, randomizēts, kontrolēts pētījums un tādā visi salīdzinājumi ar ārējo kontrolgrupu jāvērtē ar piesardzību.

6.tabula. Posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai kopējā efektivitāte invazīvas aspergilozes ārstēšanas beigās salīdzinājumā ar ārējo kontrolgrupu

	Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai	Ārējā kontrolgrupa
Kopējā atbildes reakcija	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Veiksmīga terapija pa sugām Viss mikoloģiski apstiprināts <i>Aspergillus</i> sugas ¹		
<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 %)

¹ Arī citas retāk sastopamas sugas vai nezināmas sugas

Fusarium sugas

11 no 24 pacientiem, kuriem bija pierādīta vai iespējama fuzarioze, veiksmīgi ārstēja ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās mediāna 124 dienas un līdz pat 212 dienām. Starp astoņpadsmit pacientiem, kuriem nekonstatēja nepanesību vai infekcijas rezistenci pret amfoteriīnu B vai itraconazolu, septiņiem pacientiem bija atbildes reakcija.

Hromoblastomikoze/Micetoma

9 no 11 pacientiem veiksmīgi ārstēja ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās mediāna 268 dienas un līdz pat 377 dienām. Pieciem no šiem pacientiem bija hromoblastomikoze, ko izraisīja *Fonsecaea pedrosoi*, un četriem bija micetoma, pārsvarā *Madurella* sugu izraisīta.

Kokcidiomikoze

11 no 16 pacientiem veiksmīgi ārstēja (pilnīga vai daļēja visu sākotnējo pazīmju un simptomu izzušana ārstēšanas beigās) ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai pa 800 mg dienā dalītās devās mediāna 296 dienas un līdz pat 460 dienām.

Invazīvu sēnīšinfekciju (ISI) profilakse (pētījums 316 un 1899)

Divus randomizētus, kontrolētus profilakses pētījumus veica pacientiem, kuriem bija augsts invazīvu sēnīšinfekciju risks.

Pētījums 316 bija randomizēts, dubultmaskēts pētījums, kurā salīdzināja iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas (200 mg trīsreiz dienā) un flukonazola kapsulu (400 mg vienu reizi dienā) efektivitāte alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantācijas recipientiem ar transplantāta reakciju pret saimnieku (TRPSS). Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība 16 nedēļas pēc randomizācijas, ko noteica neatkarīga, maskēta ārēju ekspertu grupa. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība ārstēšanas laikā (no pētījuma zāļu pirmās līdz pēdējai devai + 7 dienas). Vairumam (377/600, [63 %]) pētījumā iekļauto pacientu pētījuma sākumā bija 2. vai 3. pakāpes akūta vai hroniska ekstensīva (195/600, [32,5 %]) TRPSS. Vidējais terapijas ilgums bija 80 dienas posakonazolam un 77 dienas flukonazolam.

Pētījums 1899 bija randomizēts, vērtētajam maskēts pētījums, kurā salīdzināja iekšķīgi lietojamu posakonazola suspensiju (200 mg trīsreiz dienā) un flukonazola suspensiju (400 mg vienu reizi dienā) vai iekšķīgi lietotu itraconazola šķīdumu (200 mg divreiz dienā) neitropēniskiem pacientiem, kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju akūtas mieloleikozes vai mielodisplastisko sindromu ārstēšanai. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība, ko noteica neatkarīga, maskēta ārēju ekspertu grupa ārstēšanas perioda laikā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pierādītu/iespējamu ISI sastopamība 100 dienas pēc randomizācijas. Biežākā pamatslimība (435/602, [72 %]) bija pirmreizēji diagnosticēta akūta mieloleikoze. Vidējais terapijas ilgums bija 29 dienas posakonazolam un 25 dienas flukonazolam/itraconazolam.

Abos profilakses pētījumos aspergiloze bija biežākā novērotā infekcija. Abu pētījumu rezultātus skatīt 7. un 8. tabulā. Pacientiem, kuri profilaktiski saņēma posakonazolu, *Aspergillus* infekcijas novēroja retāk nekā kontrolgrupas pacientiem.

7.tabula. Invazīvu sēnīšinfekciju profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

Pētījums	Posakonazola suspensija iekšķīgai lietošanai	Kontrole ^a	P vērtība
Pacienti ar pierādītu/iespējamu ISI (%)			
Ārstēšanas laikā^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009

316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Noteiktā laikposmā^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Visi randomizētie

e: Visi ārstētie

8.tabula. Invazīvu sēnīšinfekciju profilakses klīnisko pētījumu rezultāti

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

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

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

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

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

d: Visi randomizētie

e: Visi ārstētie

Pētījumā 1899 konstatēja nozīmīgu jebkāda cēloņa mirstības samazināšanos posakonazola grupā [POS 49/304 (16 %), salīdzinot ar FLU/ITZ 67/298 (22 %); $p=0,048$]. Balstoties uz *Kaplan-Meier* aplēsēm, izdzīvošanas varbūtība līdz 100. dienai pēc randomizācijas posakonazola recipientiem bija nozīmīgi lielāka; šo labvēlīgo ietekmi uz dzīvildzi pierādīja, analizējot iekļaujot gan visus nāves cēloņus ($P=0,0354$), gan ISI izraisītu nāvi ($P=0,0209$).

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

Pediātriskā populācija

Pieredzes ar posakonazola tablešu lietošanu pediātriskajā populācijā ir ierobežota.

Pētījumā par invazīvu aspergilozi trīs 14-17 gadus veci pacienti saņēma posakonazola koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai un tabletes 300 mg dienā (1. dienā divas reizes, pēc tam reizi dienā).

Posakonazola (posakonazola zarnās šķīstošais pulveris un šķīdinātājs iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai; posakonazola koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) drošums un efektivitāte ir noteikta bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem. Posakonazola lietošanu šajās vecuma grupās ir apstiprināta atbilstošos un labi kontrolētos posakonazola pētījumos pieaugušajiem un farmakokinētikas

un drošības dati no pētījumiem ar pediatriskiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumos ar pediatriskiem pacientiem netika atklāta jauna informācija par drošumu, kas saistīta ar posakonazola lietošanu pediatriskiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Elektrokardiogrammas novērtēšana

Pirms posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas un tās laikā (pa 400 mg divreiz dienā kopā ar treknu maltīti) ieguva daudzkārtējus, laikā saskaņotus EKG pierakstus 12 stundu periodā no 173 veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma brīvprātīgajiem 18–85 gadu vecumā. Nekādas klīniski nozīmīgas vidējā QTc (*Fridericia*) intervāla pārmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, nenovēroja.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskā /farmakodinamiskā attiecība

Novērota sakarība starp kopējo zāļu iedarbību, kas dalīta ar MIC (AUC/MIC), un klīnisko iznākumu. Kritiskā attiecība indivīdiem ar *Aspergillus* infekciju bija ~ 200. Īpaši svarīgi ir mēģināt pārliecināties, ka ar *Aspergillus* inficētiem pacientiem ir sasniegts maksimālais līmenis plazmā (ieteicamās lietošanas shēmas skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

Uzsūkšanās

Posakonazola tabletes uzsūcas ar mediānu T_{max} 4 līdz 5 stundas, un pēc vienas un vairāku līdz 300 mg lielu devu lietošanas tām ir raksturīga devai proporcionāla farmakokinētika.

Pēc vienreizējas posakonazola tablešu 300 mg devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem pēc trekna maltītes $AUC_{0-72 \text{ stundas}}$ un C_{max} vērtības bija augstākas nekā šīs pašas vērtības pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā (51 % un 16 %, vērtējot attiecīgi $AUC_{0-72 \text{ stundas}}$ un C_{max}). Balstoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, posakonazola C_{av} ir par 20 % lielāka, ja to lieto kopā ar ēdienu, nekā tukšā dūšā.

Posakonazola koncentrācija plazmā pēc posakonazola tablešu lietošanas laika gaitā var paaugstināties dažiem pacientiem. Iemesls šai laika atkarībai nav pilnībā noskaidrots.

Izkliede

Pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem vidējais šķietamais izklijes tilpums pēc posakonazola tablešu lietošanas ir 394 l (42 %), variējot no 294 līdz 583 l.

Posakonazols izteikti (>98 % apmērā) saistās pie proteīniem, galvenokārt pie seruma albumīniem.

Biotransformācija

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

Eliminācija

Posakonazols pēc tablešu lietošanas tiek lēni izvadīts: vidējais pusperiods ($t_{1/2}$) ir 29 stundas (diapazons no 26 līdz 31 stundai), un vidējais šķietamais klīrenss variē no 7,5 līdz 11 l/h. Pēc ^{14}C - posakonazola ievadīšanas radioaktivitāti konstatēja pārsvarā izkārnījumos (77 % radioaktīvi iezīmētās devas), galvenā sastāvdaļa bija sākotnējā viela (66 % radioaktīvi iezīmētās devas). Nieru klīrenss ir nenozīmīgs izvadīšanas ceļš, urīnā tiek izvadīti 14 % no radioaktīvi iezīmētās devas (< 0,2 % no radioaktīvi iezīmētās devas ir sākotnējā viela). Lietojot 300 mg devu (vienu reizi dienā pēc divreiz dienā lietotas

piesātinošās devas 1. dienā), stabila koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6. dienā.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, kurā vērtēta posakonazola farmakokinētika, tika prognozēta koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī pacientiem, kuriem invazīvu sēnīšinfekciju ārstēšanai vai profilaksei tiek lietots posakonazola koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai vai tabletes 300 mg reizi dienā pēc lietošanas divas reizes dienā 1. dienā.

9. tabula. Populācijā prognozētā posakonazola koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī (10. procentīle, 90. procentīle) pacientiem pēc posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai vai tablešu lietošanas 300 mg reizi dienā (1. dienā divas reizes)

Devu shēma	Populācija	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tablete (tukšā dūšā)	Profilakse	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Invazīvas aspergilozes ārstēšana	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	Profilakse	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Invazīvas aspergilozes ārstēšana	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

Posakonazola farmakokinētikas analīze pacientu populācijā ļauj secināt, ka rasei, dzimumam, nieru darbības traucējumiem un slimībai (profilakse vai ārstēšana) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz posakonazola farmakokinētiku.

Bērni (< 18 gadi)

Pieredzes ar posakonazola tablešu lietošanu pediatrikajā populācijā ir ierobežota (n=3) Pediatrikajiem pacientiem novērtēta iekšķīgi lietojamās posakonazola suspensijas farmakokinētika. Pēc 800 mg posakonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas dienā dalītās devās invazīvu sēnīšinfekciju ārstēšanai, vidējā minimālā koncentrācija plazmā 12 pacientiem 8 – 17 gadu vecumā (776 ng/ml) bija līdzīga koncentrācijai 194 pacientiem 18 – 64 gadu vecumā (817 ng/ml). Farmakokinētikas datu bērnu vecuma pacientiem, kas jaunāki par 8 gadiem, nav. Profilakses pētījumos vidējā desmit pusaudžu (13 - 17 gadus vecu) posakonazola līdzsvara vidējā koncentrācija (C_{av}) bija līdzīga pieaugušajiem (≥ 18 gadus veciem) konstatētai C_{av}.

Dzimums

Posakonazola tablešu farmakokinētika ir līdzīga vīriešiem un sievietēm.

Gados vecāki cilvēki

Kopumā drošuma atšķirības starp geriatriskiem un gados jaunākiem pacientiem nav novērotas.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar vecumu. Posakonazola C_{av} jauniem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) ir līdzīga, tomēr C_{av} ir palielināta par 11 % ļoti veciem cilvēkiem (≥ 80 gadi). Tādēļ ieteicams rūpīgi novērot ļoti vecus pacientus (≥ 80 gadi), lai pamanītu nevēlamas blakusparādības.

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai farmakokinētika jauniem un gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) ir līdzīga.

No vecuma atkarīgās farmakokinētikas atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, tādēļ devu pielāgošana nav nepieciešama.

Rase

Dati par posakonazola tablešu lietošanu dažādu rasu cilvēkiem nav pietiekami.

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

Ķermeņa masa

Posakonazola koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai un tablešu populācijas farmakokinētikas modelis liecina, ka posakonazola klīrenss ir saistīts ar ķermeņa masu. Pacienti, kuriem tā ir > 120 kg, C_{av} ir samazināta par 25 %, bet pacientiem, kuriem tā ir < 50 kg, C_{av} ir palielināta par 19 %. Tādēļ ieteicams rūpīgi novērot, vai pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 120 kg, nav sēnīšinfekciju uzliesmojumi.

Nieru darbības traucējumi

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

Līdzīgi ieteikumi attiecināmi arī uz posakonazola tabletēm, tomēr konkrēts pētījums ar posakonazola tabletēm nav veikts.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem („A” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem („B” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem („C” pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (6 pacienti grupā) pēc vienreizējas posakonazola suspensijas iekšķīgai lietošanai 400 mg devas iekšķīgas lietošanas vidējais AUC bija 1,3 - 1,6 reizes lielāks nekā atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normālu aknu darbību. Nesaistītās aktīvās vielas koncentrācijas nenoteica un nav iespējams izslēgt, ka nesaistītā posakonazola iedarbības intensitāte palielinās vairāk par novēroto kopējā AUC palielināšanos par 60 %. Eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) ilgums attiecīgajās grupās palielinājās no aptuveni 27 stundām līdz ~ 43 stundām. Pacienti ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošanu neiesaka, tomēr tā kā iespējama lielāka zāļu ekspozīcija plazmā, ieteicams ievērot piesardzību. Līdzīgi ieteikumi attiecināmi arī uz posakonazola tabletēm, tomēr konkrēts pētījums ar posakonazola tabletēm nav veikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Neironu fosfolipidoze radās suņiem, kuri saņēma devas ≥ 3 mēnešus zemākā sistēmiskā koncentrācijā nekā tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam. Šādu atradi nekonstatēja pērtiķiem, kuri saņēma devas vienu gadu. Divpadsmit mēnešu neirotoksicitātes pētījumos suņiem un pērtiķiem nenovēroja nekādu funkcionālu iedarbību uz centrālo vai perifērisko nervu sistēmu pie sistēmiskās koncentrācijas, kas pārsniedza terapeitiski iegūstamo.

Divu gadu pētījumā žurkām novēroja plaušu fosfolipidozi alveolu dilatācijas un obstrukcijas dēļ. Šīs atrades ne vienmēr liecina par iespējamām funkcionālām pārmaiņām cilvēkam.

Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā pērtiķiem, kad maksimālā koncentrācija plazmā bija 8,5 reizes augstāka nekā koncentrācija, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, nenovēroja

ietekmi uz elektrokardiogrammām, tai skaitā QT un QTc intervālu. Atkārtotu devu drošuma farmakoloģijas pētījumā žurkām, kad sistēmiskā kopējā iedarbība bija 2,1 reizes lielāka nekā iedarbība, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām, ehokardiogrāfiski nekonstatēja nekādas norādes par sirds dekompensāciju. Žurkām un pērtiķiem, kad kopējā sistēmiskā iedarbība bija attiecīgi 2,1 un 8,5 reizes lielāka nekā tiek sasniegta ar cilvēkiem noteiktajām terapeitiskajām devām, novēroja paaugstinātu sistolisko un arteriālo asinsspiedienu (līdz 29 mmHg).

Žurkām veikti reprodukcijas, peri- un postnatālās attīstības pētījumi. Pie kopējās sistēmiskās iedarbības, kas bija mazāka nekā tā, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, posakonazols izraisīja pārmaiņas skeleta struktūrā un malformācijas, distociju, paildzinātu grūsnību, samazinātu metienu un postnatālo dzīvotspēju. Trušiem posakonazols bija embriotoksisks pie kopējās sistēmiskās iedarbības, kas pārsniedza to, kas tiek sasniegta ar terapeitiskām devām. Kā jau novērots citu azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu lietošanas gadījumā, šo ietekmi uz vairošanos uzskata par paredzamu ar ārstēšanu saistītu iedarbību uz steroīdu ģenēzi.

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

Neklīniskā pētījumā, kurā intravenozi ievadīja posakonazolu ļoti jauniem suņiem (no 2 līdz 8 nedēļu vecumam), ārstētajiem dzīvniekiem tika novērots smadzeņu kambara paplašināšanās biežuma palielināšanās, vienlaicīgi salīdzinot ar kontroles dzīvniekiem. Pēc tam 5 mēnešu periodā bez ārstēšanas, starp kontroles un ārstētajiem dzīvniekiem, netika novērotas nekādas atšķirības smadzeņu kambara paplašināšanās biežumā. Suņiem ar šo atradi netika konstatētas neiroloģiskas, uzvedības vai attīstības anomālijas, un līdzīga smadzeņu atrade netika novērota ne ar posakonazola iekšķīgu ievadīšanu jauniem suņiem (vecumā no 4 dienām līdz 9 mēnešiem), ne arī intravenozi ievadot posakonazolu jauniem suņiem (no 10. nedēļu līdz 23 nedēļu vecumam). Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1: 1)

Trietilcitrāts (E1505)

Ksilīts (E967)

Hidroksipropilceluloze (E463)

Propilgalāts (E310)

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Nātrijs stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts, daļēji hidrolizēts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Triplekss (PVH/PE/PVdH) balts necaurspīdīgs alumīnija blisteris vai perforēts dozējamu vienību blisteris kartona kastītēs pa 24 vai 96 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1379/001-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2019. gada 25. Jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
KIPRA

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
NĪDERLANDE

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, POLIJA

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole Accord 100 mg zarnās šķīstošās tabletes
posakonazola

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

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 100 mg posakonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

24 zarnās šķīstošās tabletes

96 zarnās šķīstošās tabletes

24x1 zarnās šķīstošās tabletes

96x1 zarnās šķīstošās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Posaconazole Accord suspensija iekšķīgai lietošanai un tabletes NAV savstarpēji aizstājamas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Posaconazole Accord 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole Accord 100 mg zarnās šķīstošās tabletes

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Posaconazole Accord 100 mg zarnās šķīstošās tabletes
posakonazola

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Posaconazole Accord 100 mg zarnās šķīstošās tabletes

posakonazola

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Posaconazole Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Posaconazole Accord lietošanas
3. Kā lietot Posaconazole Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Posaconazole Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Posaconazole Accord un kādam nolūkam to lieto

Posaconazole Accord satur zāles, kuras sauc par posakonazolu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par pretsēnīšu līdzekļiem. To lieto daudzu dažādu sēnīšinfekciju profilaksei un ārstēšanai.

Šīs zāles darbojas, nogalinot dažāda veida sēnītes, kas var izraisīt infekcijas, vai pārtraucot to augšanu.

Posaconazole Accord var lietot pieaugušajiem sēnīšu infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* sugas sēnītes ārstēšanai.

Posaconazole Accord var lietot pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kas sver vairāk par 40 kg, lai ārstētu šādus sēnīšu infekciju veidus:

- Infekcijas, ko izraisa *Aspergillus* sugas sēnītes; kuras ārstēšanas laikā ar pretsēnīšu zālēm amfotericīnu B vai itrakonazolu nav uzlabojušās, vai ja šo zāļu lietošana bija jāpārtrauc;
- infekcijas, ko izraisa *Fusarium* sugas sēnītes, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar amfotericīnu B vai arī amfotericīna B lietošanu nācās pārtraukt;
- infekcijas, ko izraisa sēnītes un kas izpaužas tādā veidā kā hromblastomikoze un micetoma, ja nav novērota uzlabošanās ārstēšanas laikā ar itrakonazolu vai arī itrakonazola lietošanu nācās pārtraukt.

Šīs zāles var lietot arī sēnīšinfekciju profilaksei pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kas sver vairāk par 40 kg, kuriem ir augsts sēnīšinfekcijas risks, piemēram:

- pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu ķīmijterapijas dēļ, kas lietota akūtas mieloleikozes (AML) vai mielodisplastisko sindromu (MDS) ārstēšanai;
- pacientiem, kuri saņem imūno sistēmu nomācošu terapiju lielās devās pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT).

2. Kas Jums jāzina pirms Posaconazole Accord lietošanas

Nelietojiet Posaconazole Accord šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret posakonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Ja Jūs lietojat terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimozīdu, halofantrīnu, hinidīnu, jebkādas melnā rudzu grauda alkaloīdus saturošas zāles, piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu, vai stafīnus, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu;
- ja esat tikko sācis lietot venetoklaksu vai Jūsu venetoklaksa deva tiek lēnām palielināta hroniskas

limfoleikozes (HLL) ārstēšanai.

Nelietojiet Posaconazole Accord, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Posaconazole Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Vairāk informācijas, arī informāciju par to, kā ar Posaconazole Accord var mijiedarboties ar citām zālēm, lūdzam skatīt tālāk, sadaļā “Citas zāles un Posaconazole Accord”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Posaconazole Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:

- ir bijusi alerģiska reakcija pret citām pretsēnīšu zālēm, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu;
- ir vai jebkad agrāk ir bijuši aknu darbības traucējumi. Iespējams, Jums šo zāļu lietošanas laikā būs jāveic asinsanalīzes;
- rodas stipra caureja vai vemšana, jo šādi stāvokļi var mazināt šo zāļu efektivitāti;
- ir patoloģiskas novirzes sirds ritma pierakstā (EKG), kas liecina par problēmu, kuras nosaukums ir pagarināts QTc intervāls;
- ir sirds muskuļa vājums vai sirds mazspēja;
- ir ļoti lēna sirdsdarbība;
- ir sirds ritma traucējumi;
- ir jebkāda veida problēmas ar kālija, magnija vai kalcija līmeni asinīs;
- ir jālieto vinkristīns, vinblastīns vai citi kapmirtes alkaloīdi (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- venetoklakss (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat par to pārliecināts), pirms Posaconazole Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja Posaconazole Accord lietošanas laikā Jums rodas stipra caureja vai vemšana, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, jo tādā gadījumā zāles var nedarboties, kā paredzēts. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

Bērni

Posaconazole Accord nedrīkst lietot bērniem jaunākiem par 2 gadiem.

Citas zāles un Posaconazole Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot.

Nelietojiet Posaconazole Accord, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai);
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai);
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai);
- pimozīds (lieto *Tourette* slimības un psihisku slimību ārstēšanai);
- halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);
- hinidīns (lieto sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai).

Posaconazole Accord var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var izraisīt ļoti nopietnas sirds ritma izmaiņas:

- jebkuras zāles, kuru sastāvā ir melnā rudzu grauda alkaloīdi, piemēram, ergotamīns vai dihidroergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai. Posaconazole Accord var palielināt šādu zāļu daudzumu asinīs, kas var būtiski samazināt asins pieplūdi roku un kāju pirkstiem un izraisīt to bojājumus;
- statīni, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns vai lovastatīns, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- venetoklakss, kad tiek lietots vēža veida – hroniskas limfoleikozes (HLL) ārstēšanas sākumā.

Nelietojiet Posaconazole Accord, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles

Pievērsiet uzmanību iepriekš minētajām zālēm, kuras nedrīkst lietot Posaconazole Accord lietošanas laikā. Līdztekus iepriekš minētajām zālēm ir arī citas zāles, kas saistītas ar ritma traucējumu risku, un gadījumā, ja šīs zāles lieto kopā ar Posaconazole Accord, šis risks var būt palielināts. Lūdzu, pārliecinieties, ka Jūs esat izstāstījis ārstam par visām zālēm, kuras lietojat (recepšu vai bezrecepšu).

Noteiktas zāles var paaugstināt Posaconazole Accord blakusparādību risku, palielinot posakonazola daudzumu asinīs.

Šādas zāles var samazināt Posaconazole Accord efektivitāti, mazinot Posaconazole Accord daudzumu asinīs:

- rifabutīns un rifampicīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat rifabutīnu, Jums vajadzēs veikt asinsanalīzes un pievērst uzmanību dažām iespējamām rifabutīna blakusparādībām;
- fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un primidons (lieto krampju ārstēšanai vai novēršanai);
- efavirenzis un fosamprenavirs, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai.

Posaconazole Accord var paaugstināt dažu citu zāļu blakusparādību risku, palielinot šo zāļu daudzumu asinīs. Tādas zāles ir, piemēram:

- vinkristīns, vinblastīns un citi kapmirtes alkaloīdi (lieto vēža ārstēšanai);
- venetoklakss (lieto vēža ārstēšanai);
- ciklosporīns (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- takrolīms un sirolīms (lieto transplantācijas operācijas laikā vai pēc tās);
- rifabutīns (lieto dažu infekciju ārstēšanai);
- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai un ko sauc par proteāzes inhibitoriem (tai skaitā lopinavīrs un atazanavīrs, ko lieto kopā ar ritonavīru);
- midazolāms, triazolāms, alprazolāms un citi benzodiazepīni (lieto kā nomierinošas zāles vai muskulatūru atslābinošus līdzekļus);
- diltiazems, verapamils, nifedipīns, nisoldipīns un citi kalcija kanālu blokatori (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- digoksīns (lieto sirds mazspējas ārstēšanai);
- glipizīds vai citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi (lieto, lai ārstētu augstu cukura līmeni asinīs);
- all-trans-retīnskābe (ATRA), ko sauc arī par tretinoīnu (lieto, lai ārstētu noteiktus asins audzējus).

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Posaconazole Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms Posaconazole Accord lietošanas sākšanas izstāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Nelietojiet Posaconazole Accord grūtniecības laikā, ja vien tā nav noteicis ārsts.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja Jums iestājas grūtniecība Posaconazole Accord lietošanas laikā, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Posaconazole Accord lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka neliels zāļu daudzums var izdalīties mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Posaconazole Accord lietošanas laikā Jums var būt reibonis, miegainība vai redzes miglošanās, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai rīkoties ar instrumentiem vai mehānismiem. Ja tā notiek,

nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus instrumentus vai mehānismus, un sazinieties ar ārstu.

Posaconazole Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Posaconazole Accord

Neaizvietojiet Posaconazole Accord tabletes ar posakonazola suspensiju iekšķīgai lietošanai, iepriekš nepakonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu, jo tas var izraisīt efektivitātes trūkumu vai paaugstinātu blakusparādību risku.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu lietot

Parastā deva ir 300 mg (trīs 100 mg tabletes) divas reizes dienā pirmajā dienā, pēc tam turpmāk 300 mg (trīs 100 mg tabletes) vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums var būt atkarīgs no Jums esošās infekcijas veida, un ārsts to Jums var individuāli pielāgot. Nepielāgojiet devu pats, kamēr neesat konsultējies ar ārstu, un nemainiet ārstēšanas shēmu.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tableti veselu, uzdzerot nedaudz ūdens.
- Tableti nedrīkst sasmalcināt, košļāt, sadalīt vai izšķīdināt.
- Tabletes var lietot neatkarīgi no ēšanas.

Ja esat lietojis Posaconazole Accord vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka Jūs, iespējams, esat lietojis pārāk lielu daudzumu Posaconazole Accord, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu.

Ja esat aizmirsis lietot Posaconazole Accord

- Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties.
- Tomēr, ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot zāles pēc ierastās shēmas.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām - Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- slikta dūša vai vemšana, caureja;
- aknu darbības traucējumu pazīmes – piemēram, ādas un acu baltumu dzelte, neparasti tumšs urīns vai gaišas fēces, slikta dūša bez redzama iemesla, kuņģa darbības traucējumi, ēstgribas zudums vai neparasts nogurums vai vājums, paaugstinātas aknu enzīmu vērtības asinsanalīzēs;
- alerģiska reakcija.

Citas blakusparādības

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Bieži: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- sāļu līmeņa asinīs izmaiņas, kas redzamas asinsanalīzēs — pazīmes ir, piemēram, apmulsuma vai vājuma sajūta;
- dīvaina sajūta uz ādas, piemēram, nejutīgums, durstoša sajūta, nieze, sajūta, ka pa ādu kaut kas lien, kņudināšana vai dedzināšanas sajūta;
- galvassāpes;
- zems kālija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- zems magnija līmenis — parādās asinsanalīzēs;
- paaugstināts asinsspiediens;
- ēstgribas zudums, sāpes vēderā vai kuņģa darbības traucējumi, vēdera pūšanās, sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas;
- grēmas (dedzinoša sajūta krūškurvī, kas paceļas līdz rīklei);
- zems neitrofilo leukocītu (noteikta veida balto asinsķermenīšu) līmenis (neitropēnija) — tā dēļ Jums ir lielāka infekciju iespējamība, un tas var parādīties asinsanalīzēs;
- drudzis;
- vājums, reibonis, nogurums vai miegainība;
- izsitumi;
- nieze;
- aizcietējums;
- nepatīkama sajūta taisnajā zarnā.

Retāk: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- anēmija — pazīmes ir, piemēram, galvassāpes, nogurums vai reibonis, elpas trūkums vai bālums, kā arī zems hemoglobīna līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija), kas redzams asinsanalīzēs — tas var izraisīt asiņošanu;
- zems balto asins šūnu leukocītu līmenis (leikopēnija), kas parādās asinsanalīzēs — tā dēļ Jums var būt lielāka infekciju iespējamība;
- augsts balto asins šūnu eozinofilo leukocītu līmenis (eozinofīlija) — tas iespējams, kad ir iekaisums;
- asinsvadu iekaisums;
- krampji;
- sirds darbības ritma traucējumi;
- nervu bojājums (neiropātija);
- sirds ritma traucējumi – tādi, kad parādās elektrokardiogrammā (EKG), sirdsklauves, lēna vai ātra sirds darbība, augsts vai zems asinsspiediens;
- zems asinsspiediens;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) — tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- pārtraukta liesas apgādes ar skābekli (liesas infarkts) – tas var izraisīt stipras sāpes vēderā;
- smagi nieru darbības traucējumi — pazīmes ir, piemēram, lielāks vai mazāks urīna daudzums vai neparasta urīna krāsa;
- augsts kreatinīna līmenis asinīs — redzams asinsanalīzēs;
- klepus, žagas;
- deguna asiņošana;
- stipras, asas sāpes krūškurvī ieelpas laikā (pleirītiskas sāpes);
- limfmezglu pietūkums (limfadenopātija);
- samazināts jutīgums, īpaši ādas jutīgums;
- trīce;
- augsts vai zems cukura līmenis asinīs;
- redzes miglošanās, jutība pret gaismu ;
- matu izkrišana (alopēcija);
- čūlas mutes dobumā;
- drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta,
- sāpes, muguras vai kakla sāpes, roku vai kāju sāpes;
- ūdens aizture (tūska);
- menstruāli traucējumi (patoloģiska vagināla asiņošana);
- bezmiegs;

- pilnīga vai daļēja nespēja runāt;
- mutes pietūkums;
- patoloģiski sapņi vai miega traucējumi;
- koordinācijas vai līdzsvara traucējumi;
- gļotādas iekaisums;
- aizlikts deguns;
- apgrūtināta elpošana;
- diskomforta sajūta krūškurvī;
- vēdera pūšanās sajūta;
- no vieglas līdz stipri sliktai dūšai, vemšana, krampji un caureja, ko parasti izraisa vīrus, sāpes vēderā;
- atraugas;
- nervozitāte.

Reti: šādas blakusparādības var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- pneimonija – pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums un izmainītas krāsas gļotu veidošanās;
- augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija), kas var izraisīt būtiskus plaušu un sirds bojājumus;
- ar asinīm saistītas problēmas, piemēram, neparasta asins recēšana vai ilgstoša asiņošana;
- smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā arī plaši pūslīšu veida izsitumi un ādas lobīšanās;
- psihiski traucējumi, piemēram, reāli nepastāvošu balsu dzirdēšana vai lietu saskatīšana;
- samaņas zudums;
- problēmas domāt vai runāt, saraustītas kustības, it īpaši nespēja kontrolēt plaukstu kustības;
- insults — pazīmes ir, piemēram, ekstremitāšu sāpes, vājums, nejutīgums vai tirpšana;
- “akls” vai tumšs plankums redzes laukā;
- sirds mazspēja vai sirdslēkme, kas var izraisīt sirdsdarbības apstāšanos un nāves iestāšanos, sirds ritma traucējumi ar pēkšņu nāvi;
- trombi kājās (dziļo vēnu tromboze) — pazīmes ir, piemēram, stipras sāpes vai kāju pietūkums;
- trombi plaušās (plaušu embolija) — pazīmes ir, piemēram, elpas trūkums vai sāpes elpojot;
- asiņošana kuņģī vai zarnu traktā — pazīmes ir, piemēram, vemšana ar asinīm vai asinis izkārnījumos;
- zarnu nosprostojums (zarnu obstrukcija), it īpaši likumainās zarnas daļā. Šāda nosprostojuma dēļ zarnu saturs nespēj virzīties tālāk pa zarnu traktu, un pazīmes ir, piemēram, pilna vēdera sajūta, vemšana, izteikts aizcietējums, ēstgribas zudums un spazmas;
- hemolītiski urēmiskais sindroms, kad notiek eritrocītu noārdīšanās (hemolīze), kas iespējama ar nieru mazspēju vai bez tās;
- pancitopēnija jeb zems visu asins šūnu (eritrocītu, leikocītu un trombocītu) līmenis, kas redzams asinsanalīzēs;
- liela izmēra purpurkrāsas plankums uz ādas (trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas vai mēles pietūkums;
- depresija;
- redzes dubultošanās;
- sāpes krūšu dziedzeros;
- virsnieru darbības traucējumi — tie var izraisīt vājumu, nogurumu, ēstgribas zudumu, ādas krāsas pārmaiņas;
- hipofīzes darbības traucējumi — tas var izraisīt zemu dažu hormonu, kuri ietekmē vīrišķo vai sievišķo dzimumorgānu darbību, līmeni asinīs;
- dzirdes traucējumi;
- pseido aldosteronisms, kā rezultātā ir paaugstināts asinsspiediens ar zemu kālija līmeni (uzrādās asins analīzēs).

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

-
- dažiem pacientiem pēc Posaconazole Accord lietošanas novērots arī apmulsums.

Ja Jums ir jebkuras no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam,

farmaceitam vai medmāšai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Posaconazole Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera vai kartona kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Posaconazole Accord satur

Posaconazole Accord aktīvā viela ir posakonazols. Katra tablete satur 100 mg posakonazola.

Citas sastāvdaļas ir: metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1: 1), trietilcitrāts (E1505), ksilīts (E967), hidroksipropilceluloze (E463), propilgalāts (E310), mikrokristāliskā celuloze (E460), silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija stearyl fumarāts, polivinilspirts, daļēji hidrolizēts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Posaconazole Accord ārējais izskats un iepakojums

Posaconazole Accord zarnās šķīstošās tabletes ir kapsulas formā, ar dzeltenu apvalku, kuru garums ir aptuveni 17,5 mm un platums aptuveni 6,7 mm, ar iespaidumu "100P" vienā pusē un gludu otru pusi, iepakotas blisteros, un kartona kastītēs ir pa 24 vai 96 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Kipra

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nīderlande

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>