– **HAMAPHARMA**/LEAF/POSACAR (Delayed-Release Film-Coated Tablets) (**Size:** 290 x 160 mm)
– Created 5.9.2019

POSACAR (Delayed-Release Film-Coated Tablets)

Posaconazole 100 mg

COMPOSITION AND EXCIPIENTS:
Each delayed-release film-coated tablets contains: Posaconazole 100 mg.
Excipients:
The core: Hypromellose acetate succinate, Microcrystalline cellulose, Hydroxypropylcellulose, Silica dental type, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate.
The film: Polyvinyl alcohol, Macrogol 3350, Titanium dioxide, Talc, Iron oxide yellow.
MECHANISM OF ACTION: Posaconazole is an azole antifungal agent; it blocks the synthesis of ergosterol, a key component of the fungal cell membrane, through the inhibition of cytochrome P-450 dependent enzyme that responsible for the conversion of lanosterol to ergosterol in the fungal cell membrane. This results in weakening the structure and function of the fungal cell membrane. This may be responsible for the antifungal activity of Posaconazole.
PHARMACOKINETICS:
Absorption: When given orally in healthy volunteers, the delayed-release tablets are absorbed with a median T.max of 4 to 5 hours. The absolute bioavailability of the oral delayed-release tablet is approximately 54% under fasted conditions. In order to enhance the oral absorption of posaconazole and optimize plasma concentrations, posaconazole delayed-release tablets should be administered with food.
Distribution: Posaconazole is highly bound to human plasma proteins (> 98%), predominantly to albumin.
Metabolism: Posaconazole is primarily metabolized via UDP glucuronidation and is a substrate for p-glycoprotein (P-gp).
Excretion: Posaconazole delayed-release tablet is eliminated with a mean half-life (t½) ranging between 26 to 31 hours.
INDICATIONS:
- It is indicated for prophylaxis of invasive Aspergillus and Candida infections in patients who are at high risk of developing these infections due to being severely immunocompromised, such as hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with graft-versus-host disease (GVHD) or those with hematologic malignancies with prolonged neutropenia from chemotherapy.
- Posaconazole delayed-release tablets are indicated in patients 13 years of age and older.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:
- Patients who have severe diarrhea or vomiting should be monitored closely for break through fungal infections when receiving Posaconazole delayed-release tablets.

Indication	Dose and Duration of Therapy
Prophylaxis of invasive Aspergillus and Candida infections	Loading dose: 300 mg (three 100 mg delayed-release tablets) twice a day on the first day. Maintenance dose: 300 mg (three 100 mg delayed-release tablets) once a day, starting on the second day. Duration of therapy is based on recovery from neutropenia or immunosuppression.

o Swallow tablets whole. Do not divide, crush, or chew. Administer Posaconazole delayed-release tablets with food to enhance the oral absorption of posaconazole and optimize plasma concentrations
o The delayed-release tablets should be used only for the prophylaxis indication. The delayed-release tablets generally provide higher plasma drug exposures than the oral suspension under both fed and fasted conditions, and therefore is the preferred oral formulation for the prophylaxis indication.
o For patients who cannot eat a full meal or tolerate an oral nutritional supplement or an acidic carbonated beverage and who do not have the option of taking Posaconazole delayed-release tablets, an alternative antifungal therapy should be considered or patients should be monitored closely for breakthrough fungal infections.
o Posaconazole delayed-release tablets and oral suspension are not to be used interchangeably due to the differences in the dosing of each formulation. Therefore, follow the specific dosage recommendations for each of the formulations.

Dosage Adjustments in Patients with Renal Impairment: The pharmacokinetics of Posaconazole delayed-release tablets are not significantly affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing in patients with mild to severe renal impairment.
CONTRAINDICATIONS:
- It is contraindicated in persons with known hypersensitivity to posaconazole or other azole antifungal agents.
- It is contraindicated with sirolimus. Concomitant administration of posaconazole with sirolimus increases the sirolimus blood concentrations by approximately 9-fold and can result in sirolimus toxicity.
- Posaconazole is contraindicated with CYP3A4 substrates that prolong the QT interval. Concomitant administration of posaconazole with the CYP3A4 substrates, pimozide and quinidine may result in increased plasma concentrations of these drugs, leading to QTc prolongation and cases of torsades de pointes
- Co-administration with the HMG-CoA reductase inhibitors that are primarily metabolized through CYP3A4 (e.g., atorvastatin, lovastatin, and simvastatin) is contraindicated since increased plasma concentration of these drugs can lead to rhabdomyolysis
- It is contraindicated with Use with Ergot Alkaloids, Posaconazole may increase the plasma concentrations of ergot alkaloids (ergotamine and dihydroergotamine) which may lead to ergotism.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:
Arrhythmias and QT Prolongation: Some azoles, including posaconazole, have been associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram. In addition, cases of torsades de pointes have been reported in patients taking posaconazole. Posaconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions. Do not administer with drugs that are known to prolong the QTc interval and are metabolized through CYP3A4. Rigorous attempts to correct potassium, magnesium, and calcium should be made before starting posaconazole.
Hepatic Toxicity: Hepatic reactions (e.g., mild to moderate elevations in ALT, AST, alkaline phosphatase, total bilirubin, and/or clinical hepatitis) have been reported in clinical trials. The elevations in liver function tests were generally reversible on discontinuation of therapy, and in some instances these tests normalized without drug interruption. Cases of more severe hepatic reactions including cholestasis or hepatic failure including deaths have been reported in patients with serious underlying medical conditions (e.g., hematologic malignancy) during treatment with posaconazole. Liver function tests should be evaluated at the start of and during the course of posaconazole therapy. Patients who develop abnormal liver function tests during posaconazole therapy should be monitored for the development of more severe hepatic injury. Patient management should include laboratory evaluation of hepatic function (particularly liver function tests and bilirubin). Discontinuation of posaconazole must be considered if clinical signs and symptoms consistent with liver disease develop that may be attributable to posaconazole.
Weight: Pharmacokinetic modeling suggests that patients weighing greater than 120 kg may have lower posaconazole plasma drug exposure. It is, therefore, suggested to closely monitor for breakthrough fungal infections.
Pregnancy: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It should be used in pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.
Nursing Mothers: Posaconazole is excreted in milk of lactating rats. It is not known whether Posaconazole is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions from Posaconazole in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.
Pediatric Use: The safety and effectiveness posaconazole delayed-release tablets have been established in the age groups 13 to 17 years of age. The safety and effectiveness of posaconazole in pediatric patients below the age of 13 years have not been established.
Geriatric Use: No overall differences in the pharmacokinetics and safety were observed between elderly and young subjects during clinical trials, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.
Renal Impairment: No dose adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment. Due to the variability in exposure, patients with severe renal impairment should be monitored closely for breakthrough fungal infections.
Hepatic Impairment: It is recommended that no dose adjustment of Posaconazole is needed in patients with mild to severe hepatic impairment.
DRUG INTERACTIONS:
- Posaconazole is primarily metabolized via UDP glucuronosyltransferase and is a substrate of p-glycoprotein (P-gp). Therefore, inhibitors or inducers of these clearance pathways may affect posaconazole plasma concentrations.
- Co-administration of drugs that can decrease the plasma concentrations of posaconazole should generally be avoided unless the benefit outweighs the risk. If such drugs are necessary, patients should be monitored closely for breakthrough fungal infections.
- Posaconazole is also a strong inhibitor of CYP3A4. Therefore, plasma concentrations of drugs predominantly metabolized by CYP3A4 may be increased by posaconazole.

1. Immunosuppressants Metabolized by CYP3A4:
Sirolimus: Concomitant administration of posaconazole with sirolimus increases the sirolimus blood concentrations by approximately 9-fold and can result in sirolimus toxicity. Therefore, posaconazole is contraindicated with sirolimus.
Tacrolimus: Posaconazole has been shown to significantly increase the C.max and AUC of tacrolimus. At initiation of posaconazole treatment, reduce the tacrolimus dose to approximately one-third of the original dose. Frequent monitoring of tacrolimus whole blood concentrations should be performed during and at discontinuation of posaconazole treatment and the tacrolimus dose adjusted accordingly.
Cyclosporine: Posaconazole has been shown to increase cyclosporine whole blood concentrations in heart transplant patients upon initiation of posaconazole treatment. It is recommended to reduce cyclosporine dose to approximately three-fourths of the original dose upon initiation of posaconazole treatment. Frequent monitoring of cyclosporine whole blood concentrations should be performed during and at discontinuation of posaconazole treatment and the cyclosporine dose adjusted accordingly.
2. CYP3A4 Substrates: Concomitant administration of posaconazole with CYP3A4 substrates such as pimozide and quinidine may result in increased plasma concentrations of these drugs, leading to QTc prolongation and cases of torsades de pointes. Therefore, posaconazole is contraindicated with these drugs.
3. HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) Primarily Metabolized Through CYP3A4: Concomitant administration of posaconazole with simvastatin increases the simvastatin plasma concentrations by approximately 10-fold. Therefore, posaconazole is contraindicated.
4. Ergot Alkaloids: Most of the ergot alkaloids are substrates of CYP3A4. Posaconazole may increase the plasma concentrations of ergot alkaloids (ergotamine and dihydroergotamine) which may lead to ergotism. Therefore, posaconazole is contraindicated with ergot alkaloids
5. Benzodiazepines Metabolized by CYP3A4: Concomitant administration of posaconazole with midazolam increases the midazolam plasma concentrations by approximately 5-fold. Increased plasma midazolam concentrations could potentiate and prolong hypnotic and sedative effects. Concomitant use of posaconazole and other benzodiazepines metabolized by CYP3A4 (e.g., alprazolam, triazolam) could result in increased plasma concentrations of these benzodiazepines. Patients must be monitored closely for adverse effects associated with high plasma concentrations of benzodiazepines metabolized by CYP3A4 and benzodiazepine receptor antagonists must be available to reverse these effects.
6. Anti-HIV Drugs:
Efavirenz: Efavirenz induces UDP-glucuronidase and significantly decreases posaconazole plasma concentrations. It is recommended to avoid concomitant use of efavirenz with posaconazole unless the benefit outweighs the risks.
Ritonavir and Atazanavir: Ritonavir and atazanavir are metabolized by CYP3A4 and posaconazole increases plasma concentrations of these drugs. Frequent monitoring of adverse effects and toxicity of ritonavir and atazanavir should be performed during coadministration with posaconazole.
Fosamprenavir: Combining fosamprenavir with posaconazole may lead to decreased posaconazole plasma concentrations. If concomitant administration is required, close monitoring for breakthrough fungal infections is recommended.
Rifabutin: Rifabutin induces UDP-glucuronidase and decreases posaconazole plasma concentrations. Rifabutin is also metabolized by CYP3A4. Therefore, coadministration of rifabutin with posaconazole increases rifabutin plasma concentrations. Concomitant use of posaconazole and rifabutin should be avoided unless the benefit to the patient outweighs the risk. However, if concomitant administration is required, close monitoring for breakthrough fungal infections as well as frequent monitoring of full blood counts and adverse reactions due to increased rifabutin plasma concentrations (e.g., uveitis, leukopenia) are recommended.
7. Phenytoin: Phenytoin induces UDP-glucuronidase and decreases posaconazole plasma concentrations. Phenytoin is also metabolized by CYP3A4. Therefore, coadministration of phenytoin with posaconazole increases phenytoin plasma concentrations. Concomitant use of posaconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit to the patient outweighs the risk. However, if concomitant administration is required, close monitoring for breakthrough fungal infections is recommended and frequent monitoring of phenytoin concentrations should be performed and dose reduction of phenytoin should be considered.
8. Gastric Acid Suppressors/Neutralizers: No clinically relevant effects on the pharmacokinetics of posaconazole were observed when posaconazole delayed-release tablets are concomitantly used with antacids, H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors. No dosage adjustment of the delayed-release tablets is required when it is used concomitantly with these drugs.
9. Vinca Alkaloids: Most of the vinca alkaloids are substrates of CYP3A4. Posaconazole may increase the plasma concentrations of vinca alkaloids (e.g., vincristine and vinblastine) which may lead to neurotoxicity. Therefore, it is recommended that dose adjustment of the vinca alkaloid be considered.
10. Calcium Channel Blockers Metabolized by CYP3A4: Posaconazole may increase the plasma concentrations of calcium channel blockers metabolized by CYP3A4 (e.g., verapamil, diltiazem, nifedipine, nicardipine, felodipine). Frequent monitoring for adverse reactions and toxicity related to calcium channel blockers is recommended during co-administration. Dose reduction of calcium channel blockers may be needed.
11. Digoxin: Increased plasma concentrations of digoxin have been reported in patients receiving digoxin and posaconazole. Therefore, monitoring of digoxin plasma concentrations is recommended during co-administration.
12. Gastrointestinal Motility Agents: Concomitant administration of metoclopramide with posaconazole delayed-release tablets did not affect the pharmacokinetics of posaconazole. No dosage adjustment is required.
13. Glipizide: Although no dosage adjustment of glipizide is required, it is recommended to monitor glucose concentrations when posaconazole and glipizide are concomitantly used.
ADVERSE REACTION:
Clinical Trial Experience with Posaconazole Delayed-Release Tablets:
- *Frequency of at Least 10%:* Anemia, Thrombocytopenia, Abdominal Pain, Constipation, Diarrhea, Vomiting, Nausea, Asthenia, Chills, Mucosal Inflammation, Peripheral Edema, Pyrexia, Hypokalemia, Headache, Cough, Epistaxis, Rash, Hypertension.
- The most frequently reported adverse reactions (>25%) were: diarrhea, pyrexia, and nausea.
- The most common adverse reaction leading to discontinuation was nausea.
- The most common adverse reactions that led to treatment discontinuation of posaconazole in the Controlled OPC: respiratory impairment and pneumonia.
- In the refractory OPC, the most common adverse reactions that led to treatment discontinuation: AIDS and respiratory impairment.
- *Frequency of at Least 10% in OPC Studies:* Fever, Headache, Anorexia, Fatigue, Asthenia, Rigors, Pain, Neutropenia, Anemia, Diarrhea, Nausea, Vomiting, Abdominal Pain, Candidiasis Oral, Herpes Simplex, Pneumonia, Weight Decrease, Dehydration, Insomnia, Coughing, Dyspnea, Rash, Sweating Increased.

OVERDOSAGE:
There is no experience with overdosage of posaconazole delayed-release tablets. During the clinical trials, some patients received posaconazole oral suspension up to 1600 mg/day with no adverse reactions noted that were different from the lower doses. In addition, accidental overdose was noted in one patient who took 1200 mg BID posaconazole oral suspension for 3 days. Posaconazole is not removed by hemodialysis.
Storage conditions:
store at room temperature, below 30°C.
Packaging:
2 blisters, each contains 10 delayed-release film-coated tablets/carton box.

TPP1900000 **THIS IS A MEDICAMENT**
– A medicament is a product but unlike any other products.
– A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

– **HAMAPHARMA**/LEAF/POSACAR (Delayed-Release Film-Coated Tablets) (**Size:** 290 x 160 mm)
– Created 5.9.2019

بوساكار (مضغوطات ملبسة بالفيلم متأخرة التحرر)

بوساكونازول ١٠٠ ملغ

التركيب و السواغات:
تحوي المضغوطة الملبسة بالفيلم متأخرة التحرر الواحدة: بوساكونازول ١٠٠ ملغ.
السواغات:
النواة: هيبرومليوز أسيتات سوكسينات، ميكروكريستالين سيللوز، هيدروكسي بروبيل سيللوز، سيليكا نمط سني، كروس كارميلوز الصوديوم، سيترات المغنيزيوم.
فيلم التلبيس: كحول بولي فينيلي، ماكروغول ٣٣٥٠، ثاني أوكسيد التيتانيوم، تالك، أوكسيد الحديد الأصفر.
آلية العمل: يعد بوساكونازول عامل مضاد للفطور من زمرة الأزول، يقوم بمنع تصنيع إرغوستيرول والذي يعد مكون أساسي لغشاء الخلية الفطرية، من خلال تثبيط أنزيم السيتوكروم P-450 الذي يعد مسؤول عن تحويل لانوستيرول إلى إرغوستيرول في غشاء الخلية الفطرية. وهذا يؤدي إلى إضعاف هيكل ووظيفة غشاء الخلية الفطرية. قد يكون هذا مسؤولاً عن النشاط المضاد للفطور للبوساكونازول.
الحرائك الدوائية:
الامتصاص: عندما يعطى فموياً عند المتطوعين الأصحاء، تمتص المضغوطات متأخرة التحرر معطية متوسط T.max من ٤ إلى ٥ ساعات. يبلغ التوافر الحيوي المطلق للمضغوطات متأخرة التحرر ٥٤٪ تقريباً في ظل ظروف الصيام. من أجل تعزيز الامتصاص الفموي للبوساكونازول وتحسين التراكيز البلازمية يجب أن يعطى البوساكونازول مضغوطات متأخرة التحرر مع الطعام.
التوزع: يرتبط بوساكونازول بشكل كبير ببروتينات البلازما عند الإنسان (> ٩٨٪)، غالباً بالألبومين.
الاستقلاب: يستقلب بوساكونازول بشكل أولي عن طريق الاقتران الغلوكورووني UDP و يعد ركيزة لـ P – غليكوبروتين(P-gp).
الإفراز: يطرح بوساكونازول مضغوطات متأخرة التحرر معطياً متوسط عمر نصف ($t_{1/2}$) يتراوح بين ٢٦ إلى ٣١ ساعة.
الاستطبابات:
• يستطب للوقاية من الرشاشيات الغزوية وإنتانات المبيضة عند المرضى المعرضين لخطر كبير لنمو هذه الإنتانات المنقوصي المناعة بشكل شديد، مثل متلقي زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) والمصابين بداء الطعم حيال الثوي (GVHD) أو أولئك المصابين بأورام خبيثة دموية مع قلة العدلات لفترات طويلة من العلاج الكيميائي.
• تستطب أقراص بوساكونازول متأخرة التحرر عند المرضى بعمر ١٣ سنة وأكبر.
الجرعة وطريقة الإعطاء:
• يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من الإسهال الشديد أو الإقياء بدقة لحدوث اختراق الإنتانات الفطرية عند تناول المضغوطات متأخرة التحرر.

الاستطباب	الجرعة ومدة العلاج
الوقاية من الرشاشيات الغزوية وإنتانات المبيضة	جرعة التحميل : ٣٠٠ ملغ (ثلاثة مضغوطات متأخرة التحرر ١٠٠ ملغ) مرتين في اليوم الأول. جرعة الصيانة: ٣٠٠ ملغ (ثلاثة مضغوطات متأخرة التحرر ١٠٠ ملغ) مرة واحدة في اليوم، ابتداءاً من اليوم الثاني. وتستند مدة العلاج على الشفاء من قلة العدلات أو كبت المناعة.

o يتم ابتلاع المضغوطات كاملة. لا تقسم ولا تسحق ولا تمضغ. يعطى البوساكونازول مضغوطات متأخرة التحرر مع الطعام لتعزيز الامتصاص الفموي للبوساكونازول وتحسين تراكيز البلازما.
o يجب استخدام المضغوطات متأخرة التحرر فقط للاستطباب الوقائي. تعطي المضغوطات متأخرة التحرر بشكل عام تعرض بلازمي أكبر للدواء من المعلق الفموي في حالات التغذية والصيام، وبالتالي يعد الشكل الفموي المفضل من أجل الاستطباب الوقائي.
o بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون تناول وجبة كاملة أو تحمل متممات غذائية فموية أو مشروبات كربونة حمضية والذين ليس لديهم خيار استخدام مضغوطات البوساكونازول متأخرة التحرر، يجب الأخذ بعين الاعتبار علاج بديل مضاد للفطور أو يجب مراقبة المريض لحدوث اختراق الإنتان الفطري.
o يجب عدم التبديل بين مضغوطات البوساكونازول متأخرة التحرر و بوساكونازول المعلق الفموي بسبب الاختلاف في الجرعات في كل شكل. لذلك، تتبع توصيات الجرعة المحددة لكل شكل.
تعديلات الجرعة عند المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي: لا تتأثر الحركية الدوائية للبوساكونازول مضغوطات متأخرة التحرر بشكل كبير بالاعتلال الكلوي. لذلك، لا يوجد تعديل ضروري للجرعات الفموية عند المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي خفيف إلى شديد.
مضادات الاستطباب:
• يعد مضاد استطباب عند الأشخاص الذين لديهم فرط حساسية معروف تجاه البوساكونازول أو تجاه العوامل الأخرى المضادة للفطور من زمرة الأزول.
• يعد مضاد استطباب مع سيروليموس. يزيد الإعطاء المتزامن للبوساكونازول مع سيروليموس من تراكيز سيروليموس في الدم حوالي ٩ أضعاف ويمكن أن يؤدي إلى سمية في السيروليموس.
• يعد بوساكونازول مضاد استطباب مع ركائز CYP3A4 التي تؤدي إلى إطالة الفاصل الزمني QT. قد يؤدي الإعطاء المتزامن للبوساكونازول مع ركائز CYP3A4، بيموزيد و الكينيدين إلى زيادة تراكيز البلازما لهذه الأدوية، مما يؤدي إلى إطالة QTc وحالات التواء النقطة.
• يعد الإعطاء المتزامن مع مثبطات AoC-GMH ريداكتاز التي يتم استقلابها بشكل أساسي من خلال CYP3A4 (مثل ، أتورفاستاتين، لوفاستاتين و سيمفاستاتين) مضاد استطباب ، لأن زيادة تراكيز البلازما لهذه الأدوية يمكن أن يؤدي إلى انحلال الربيدات.
• يعد مضاد استطباب مع استخدام قلويدات الإيرغوت، قد يزيد بوساكونازول من تراكيز البلازما لقلويدات الإيرغوت (الإيرغوتامين وديهيدروإيرغوتامين) التي قد تؤدي إلى التسمم بالإيرغوت.

التحذيرات والاحتياطات:
اضطراب النظم وتطاول فترة QT: ارتبطت معظم الأزولات بما في ذلك بوساكونازول، بتطاول فترة QT على مخطط الكهربائية القلبية. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن حالات التواء النقطة عند المرضى الذين يتناولون بوساكونازول. يجب إعطاء بوساكونازول بحذر للمرضى الذين يعانون من حالات تسبق اضطراب النظم. لا يعطى مع الأدوية المعروف بأنها تطيل من فترة QTc و تستقلب من خلال CYP3A4. يجب إجراء محاولات جاهدة لتصحيح البوتاسيوم والمغنيزيوم والكالسيوم قبل البدء بالبوساكونازول.
السمية الكبدية: تم الإبلاغ عن تفاعلات كبدية (مثل : ارتفاعات خفيفة إلى معتدلة في AST،ALT، الفوسفاتاز القلوية، البيليروبين الكلي و/أو التهاب الكبد السريري) في التجارب السريرية. كانت الارتفاعات في وظائف الكبد عكوسة بشكل عام عند إيقاف العلاج، في بعض الحالات عادت هذه الاختبارات إلى القيم الطبيعية دون إيقاف الدواء. تم الإبلاغ عن حالات لتفاعلات كبدية شديدة بما في ذلك ركود صفراوي أو فشل كبدي متضمنة الوفيات عند المرضى الذين يعانون من حالات طبية كامنة خطيرة (مثل : أورام خبيثة دموية) أثناء العلاج بالبوساكونازول. يجب تقييم تحاليل الوظيفة الكبدية في بداية وأثناء العلاج بالبوساكونازول. يجب مراقبة المرضى الذين يظهر لديهم تحاليل وظيفة كبدية غير طبيعية خلال العلاج بالبوساكونازول لظهور ضرر كبدي أكثر شدة. يجب أن يشمل تدبير المريض التقييم المخبري للوظيفة الكبدية (وخاصة تحاليل الوظيفة الكبدية والبيليروبين). يؤخذ بعين الاعتبار إيقاف البوساكونازول في حال كانت العلامات والأعراض السريرية تشير إلى ظهور مرض كبدي والذي يمكن أن ينسب إلى البوساكونازول.
الوزن: تشير نماذج الحركية الدوائية إلى أنه من الممكن أن يكون التعرض البلازمي للبوساكونازول لدى المرضى الذين يزنون أكبر من ١٢٠ كغ أقل. لذلك، يقترح أن يتم إجراء مراقبة دقيقة لحدوث اختراق الإنتانات الفطرية.
الحمل: لا توجد دراسات كافية ومحكمة بشكل جيد عند النساء الحوامل. ويجب أن يستخدم في الحمل فقط إذا كانت الفائدة المحتملة تفوق المخاطر المحتملة على الجنين.
الأمهات المرضعات: يفرز بوساكونازول في حليب الفئران المرضعة. من غير المعروف ما إذا كان بوساكونازول يفرز في حليب الإنسان. بسبب احتمال حدوث ردود فعل سلبية خطيرة للبوساكونازول عند الأطفال الرضع، يجب اتخاذ قرار إما بإيقاف الإرضاع أو إيقاف الدواء، مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء للأم.
الاستخدام عند الأطفال: تم إثبات السلامة والفعالية لمضغوطات البوساكونازول متأخرة التحرر في الفئات العمرية ١٣–١٧ سنة من العمر. لم يتم إثبات سلامة وفعالية بوساكونازول عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٣ عاماً.
الاستخدام عند المسنين: لم يلاحظ أي اختلافات شاملة في الحركية الدوائية والسلامة بين المسنين والأشخاص الأصغر سناً أثناء التجارب السريرية، ولكن لا يمكن استبعاد حدوث الحساسية بتواتر أكبر عند بعض المسنين.
الاعتلال الكلوي: لا حاجة لتعديل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من اعتلال خفيف إلى معتدل. يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي الشديد بدقة لحدوث اختراق الإنتانات الفطرية بسبب التعرض المتغير.
الاعتلال الكبدي: ينصح بعدم الحاجة لإجراء تعديل لجرعة البوساكونازول عند المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي خفيف إلى شديد.
التداخلات الدوائية:
• يستقلب بوساكونازول بشكل أولي عن طريق UDP غلوكورونوسيل ترانسفيراز الذي يعد ركيزة لـ P – غليكوبروتين (P-gp) للذلك، قد تؤثر مثبطات أو محفزات مسارات التصفية هذه على التراكيز البلازمية للبوساكونازول.
• بشكل عام، يجب تجنب الإعطاء المتزامن للأدوية التي يمكن أن تخفض من التراكيز البلازمية للبوساكونازول إلا في حال كانت الفائدة تفوق المخاطر. في حال كانت هذه الأدوية ضرورية، يجب مراقبة المرضى بدقة من أجل اختراق الإنتانات الفطرية.
• يعد بوساكونازول أيضا مثبط قوي للـ CYP3A4 لذلك، قد تزداد التراكيز البلازمية للأدوية التي تستقلب من قبل CYP3A4 بشكل رئيسي، عند إعطائها مع البوساكونازول.
١. كابتات المناعة التي تستقلب بواسطة CYP3A4:
سيرواليموس: يزيد الإعطاء المتزامن للبوساكونازول مع سيرواليموس من تراكيز سيرواليموس في الدم بنحو ٩ أضعاف ويمكن أن يؤدي إلى سمية السيرواليموس. لذلك، يعد بوساكونازول مضاد استطباب مع سيرواليموس.
تاكرواليموس: أظهر بوساكونازول أنه يزيد بشكل كبير C.max و AUC للتاكرواليموس. عند بدء العلاج بالبوساكونازول، تخفض جرعة تاكرواليموس إلى ما يقارب ثلث الجرعة الأصلية. يجب إجراء مراقبة متكررة لكامل تراكيز التاكرواليموس في الدم أثناء و بعد إيقاف العلاج بالبوساكونازول ويجب تعديل جرعة تاكرواليموس وفقاً لذلك.
سيكلوسبورين: أظهر بوساكونازول أنه يقوم بزيادة كامل تراكيز السيكلوسبورين في الدم عند مرضى زراعة القلب عند بدء العلاج بالبوساكونازول. ينصح بتخفيض جرعة السيكلوسبورين إلى ما يقارب ثلاثة أرباع الجرعة الأصلية عند بدء العلاج بالبوساكونازول. يجب إجراء مراقبة متكررة لكامل تراكيز السيكلوسبورين في الدم أثناء وبعد إيقاف العلاج بالبوساكونازول، وتعديل جرعة السيكلوسبورين وفقاً لذلك.
٢. ركائز CYP3A4: قد يؤدي الإعطاء المتزامن للبوساكونازول مع ركائز CYP3A4 مثل بيموزيد والكينيدين إلى زيادة التراكيز البلازمية لهذه الأدوية، مما يؤدي إلى إطالة QTc وحالات من التواء النقطة. لذلك، يعد بوساكونازول مضاد استطباب مع هذه الأدوية.
٣. مثبطات HMG-CoA ريداكتاز (ستاتينات) التي تستقلب بشكل أولي من قبل CYP3A4: يزيد الإعطاء المتزامن للبوساكونازول مع سيمفاستاتين من التراكيز البلازمية للسيمفاستاتين بنحو ١٠ أضعاف. لذلك، يعد بوساكونازول مضاد استطباب .
٤. قلويدات الإيرغوت: تعد معظم قلويدات الإيرغوت كركائز لـ CYP3A4. قد يزيد بوساكونازول من التراكيز البلازمية لقلويدات الإيرغوت (الإيرغوتامين و ديهيدروإيرغوتامين) التي قد تؤدي إلى التسمم بالإيرغوت. لذلك، يعد بوساكونازول مضاد استطباب مع قلويدات الإيرغوت.
٥. البنزوديازيبينات التي تستقلب بواسطة CYP3A4: يزيد الإعطاء المتزامن للبوساكونازول مع ميدازولام من التراكيز البلازمية للميدازولام بنحو ٥ أضعاف. يمكن أن تحفز وتطيل زيادة التراكيز البلازمية للميدازولام الآثار المنومة والمهدئة. يمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن للبوساكونازول مع البنزوديازيبينات الأخرى التي تستقلب ب CYP3A4 (مثل :ألبرازولام، تريازولام) إلى زيادة التراكيز البلازمية لهذه البنزوديازيبينات. يجب مراقبة المرضى بدقة من أجل الآثار الضارة المرتبطة بالتراكيز البلازمية العالية للبنزوديازيبينات التي تستقلب بـ CYP3A4 ويجب أن تكون ضادات مستقبلات البنزوديازيبين متاحة لعكس هذه الآثار.
٦. الأدوية المضادة لـ HIV:
إفافيرنز: يحفز إفافيرنز UDP – غلوكورونيداز ويقلل بشكل ملحوظ من التراكيز البلازمية للبوساكونازول. ينصح بتجنب الاستخدام المتزامن للإفافيرنز مع بوساكونازول إلا إذا كانت الفائدة تفوق المخاطر.
ريتونافير و أتازانافير: يستقلب ريتونافير و أتازانافير بـ CYP3A4 و يزيد بوساكونازول من التراكيز البلازمية لهذه الأدوية. يجب إجراء مراقبة متكررة للآثار الضارة وسمية الريتونافير و أتازانافير أثناء الاستخدام المتزامن مع بوساكونازول.
فوسامبريناڤير: قد يؤدي الجمع بين فوسامبريناڤير مع بوساكونازول إلى انخفاض التراكيز البلازمية للبوساكونازول. في حال كان الاستخدام المتزامن مطلوباً ، فإنه ينصح بالمراقبة الدقيقة لحدوث اختراق الإنتانات الفطرية.
ريفابوتين: يحفز ريفابوتين UDP – غلوكورونيداز ويخفض من التراكيز البلازمية للبوساكونازول. يستقلب الريفابوتين أيضاً بـ CYP3A4 لذلك، يزيد الإعطاء المتزامن للريفابوتين مع البوساكونازول من التراكيز البلازمية للريفابوتين. يجب تجنب الاستخدام المتزامن للبوساكونازول وريفابوتين إلا في حال كانت الفائدة للمريض تفوق المخاطر. مع ذلك، في حال كان الإعطاء المتزامن مطلوباً ، ينصح بالمراقبة الدقيقة لحدوث اختراق الإنتانات الفطرية كما ينصح بالمراقبة المتكررة لتعداد الدم الكامل وردود الفعل السلبية بسبب زيادة التراكيز البلازمية للريفابوتين (مثل: التهاب العنبية ، قلة الكريات البيض).
٧. الفينيتوئين: يحفز الفينيتوئين UDP – غلوكورونيداز ويخفض من التراكيز البلازمية للبوساكونازول. يستقلب الفينيتوئين أيضاً بواسطة CYP3A4 لذلك، الإعطاء المتزامن للفينيتوئين مع بوساكونازول يزيد من التراكيز البلازمية للفينيتوئين. يجب تجنب الإعطاء المتزامن للبوساكونازول والفينيتوئين إلا في حال كانت الفائدة للمريض تفوق المخاطر. مع ذلك، في حال كان الإعطاء المتزامن مطلوباً، فإنه ينصح بالمراقبة الدقيقة لحدوث اختراق الإنتانات الفطرية ويجب إجراء المراقبة الدقيقة لتراكيز الفينيتوئين وتخفيض جرعة الفينيتوئين.
٨. مثبطات /معدلات الحمض المعدي: لم يلاحظ أي آثار ذات صلة سريرياً على الحركية الدوائية لمضغوطات بوساكونازول متأخرة التحرر عند الاستخدام المتزامن مع مضادات الحموضة، ضادات مستقبلات H2 ومثبطات مضخة البروتون. لا حاجة لتعديل جرعة المضغوطات متأخرة التحرر عند الاستخدام المتزامن مع هذه الأدوية.
٩. قلويدات فينكا: معظم قلويدات فينكا تعد ركائز CYP3A4 قد يزيد بوساكونازول من التراكيز البلازمية لقلويدات فينكا (مثل: فينكريستين و فينبلاستين) التي قد تؤدي إلى سمية عصبية. لذلك، ينصح بالأخذ بعين الاعتبار تعديل جرعة قلويدات الفينكا.
١٠. حاصرات قنوات الكالسيوم التي تستقلب بـ CYP3A4: قد يزيد بوساكونازول من التراكيز البلازمية لحاصرات قنوات الكالسيوم التي تستقلب بـ CYP3A4 (مثل : فيراباميل، ديلتيازيم، نيفيديبين، نيكارديبين، فيلوديبين). ينصح بالمراقبة المتكررة لردود الفعل السلبية والسمية المتعلقة بحاصرات قنوات الكالسيوم أثناء الإعطاء المتزامن. قد تدعو الحاجة لتخفيض جرعة حاصرات قنوات الكالسيوم.
١١. ديجوكسين: تم الإبلاغ عن زيادة التراكيز البلازمية للديجوكسين عند المرضى الذين يتلقون الديجوكسين والبوساكونازول. لذلك، ينصح بمراقبة التراكيز البلازمية للديجوكسين أثناء الإعطاء المتزامن.
١٢. عوامل الحركة المعدية المعوية: لم يؤثر الإعطاء المتزامن للميتوكلوبراميد مع مضغوطات بوساكونازول متأخرة التحرر على الحركية الدوائية للبوساكونازول. لا حاجة لتعديل الجرعة.
١٣. غليبيزيد: على الرغم من عدم الحاجة إلى تعديل جرعة الغليبيزيد، ينصح بمراقبة تراكيز الغلوكوز عندما يستخدم بوساكونازول وغليبيزيد بشكل متزامن.
التأثيرات الجانبية:
التجارب السريرية مع بوساكونازول مضغوطات متأخرة التحرر:
• *يتواتر ١٠٪ على الأقل:* فقر الدم، قلة الصفيحات، آلام في البطن، الإمساك، الإسهال، إقياء، الغثيان، الوهن، رعاش، التهاب المخاطية، وذمة محيطية، حرارة، نقص بوتاسيوم الدم، صداع، سعال، رعاف، طفح، ارتفاع ضغط الدم.
• ردود الفعل السلبية الأكثر تكراراً (<٢٥٪): الإسهال، الحمى، الغثيان.
• رد الفعل السلبي الأكثر شيوعاً والذي أدى إلى الإيقاف: الغثيان.
• ردود الفعل السلبية الأكثر شيوعاً و التي أدت إلى إيقاف العلاج بالبوساكونازول في دراسات OPC المضبوطة: ضعف الجهاز التنفسي و التهاب الرئوي.
• ردود الفعل السلبية الأكثر شيوعاً و التي أدت إلى إيقاف العلاج في دراسات OPC المعندة: الإيدز وضعف الجهاز التنفسي.
• *تواتر ١٠٪ على الأقل في دراسات OPC:* الحمى، الصداع، فقدان الشهية، التعب، الوهن، انتفاض، الألم، قلة العدلات، فقر الدم، الإسهال، الغثيان، الإقياء، آلام البطن، داء المبيضات الفموي، الهربس البسيط، التهاب رئوي، انخفاض الوزن، تجفاف، الأرق، السعال، ضيق التنفس، الطفح وزيادة التعرق.
فرط الجرعة:
لا توجد تجربة مع فرط الجرعة لمضغوطات بوساكونازول متأخرة التحرر.
خلال التجارب السريرية، بعض المرضى تناولوا بوساكونازول معلق فموي حتى ١٦٠٠ ملغ /يوم دون ملاحظة وجود ردود فعل سلبية تختلف عن الجرعات المنخفضة. بالإضافة إلى ذلك، سجلت فرط جرعة عرضية عند مريض واحد تناول ١٢٠٠ ملغ بوساكونازول معلق فموي مرتين يومياً لمدة ٣ أيام. لا يتم إزالة بوساكونازول بالتحال الدموي.
شروط الحفظ:
يحفظ المستحضر بدرجة حرارة الغرفة، دون ٣٠°م.
التعبئة:
علبة من الكرتون تحوي بليستر عدد (٢)، وكل بليستر يحوي ١٠ مضغوطات ملبسة بالفيلم متأخرة التحرر.

TPP1900000 إن هذا دواء

- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال
(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+ HAMA PHARMA