

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Позаконазол Accord 100 mg стомашно-устойчиви таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 100 mg позаконазол (posaconazole).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Жълта обвита таблетка, с форма на капсула, с дължина приблизително 17,5 mm и ширина 6,7 mm и с вдлъбнато релефно означение „100P“ от едната страна и гладка от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Позаконазол Accord е показан за лечение на следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точка 5.1):

- Инвазивна аспергилоза;
- Фузариоза при пациенти с рефрактерно заболяване на амфотерицин Б или при пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- Хромобластомикоза и мицетома при пациенти с рефрактерно заболяване итраконазол или при пациенти, които имат непоносимост към итраконазол;
- Кокцидиоидомикоза при пациенти с рефрактерно заболяване на амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;

Рефрактерност се дефинира като прогресиране на инфекцията или липса на подобрение след минимум 7 дни предхождащо лечение с ефективна противогъбична терапия.

Позаконазол Accord е показан и за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции при следните групи пациенти:

- Пациенти на индукционна химиотерапия за остра миелогенна левкемия (AML) или миелодиспластичен синдром (MDS), при които се очаква лечението да доведе до развитие на протрахирана неутропения и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции;
- Пациенти след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT), които са на високодозова имunosупресивна терапия с цел профилактика на развитие на реакция на присадката срещу приемника и които са с висок риск от развитие на инвазивни гъбични инфекции.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на гъбични инфекции или в поддържащото лечение на високорискови пациенти, при които позаконазол е показан за профилактика.

### Невзаимозаменяемост между Позаконазол Accord таблетки и позаконазол перорална суспензия

Таблетката и пероралната суспензия не трябва да се използват взаимозаменяемо поради разликите

в честотата на дозиране, прилагане с храна и достигната плазмена концентрация на лекарството при двете лекарствени форми. Поради това, следвайте специфичните препоръки за дозиране за всяка от лекарствените форми.

### Дозировка

Позаконазол се предлага също и под формата на 40 mg/ml перорална суспензия и 300 mg концентрат за инфузионен разтвор. Позаконазол таблетки е предпочитаната лекарствена форма, с която се постига оптимална плазмена концентрация и в повечето случаи се осигурява по-висока плазмена експозиция на лекарствения продукт, отколкото позаконазол перорална суспензия.

Препоръчителната доза е посочена в Таблица 1.

**Таблица 1.** Препоръчителна доза в зависимост от показанието

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Лечение на инвазивна аспергилоза	Натоварваща доза 300 mg (три таблетки по 100 mg или 300 mg концентрат за инфузионен разтвор) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (три таблетки по 100 mg или 300 mg концентрат за инфузионен разтвор) веднъж дневно. Всяка доза на таблетката може да се приема независимо от приема на храна. Препоръчителната обща продължителност на лечението е 6-12 седмици. Преминаването от интравенозно към перорално приложение е уместно, когато е клинично оправдано.
Рефрактерни инвазивни гъбични инфекции (ИГИ)/пациенти с ИГИ и непоносимост към лекарствата от 1-ва линия на лечение	Натоварваща доза 300 mg (три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (три таблетки по 100 mg) веднъж дневно. Всяка доза може да се приема независимо от приема на храна. Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от тежестта на подлежащото заболяване, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.
Профилактика на инвазивни гъбични инфекции	Натоварваща доза 300 mg (три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, след което 300 mg (три таблетки по 100 mg) веднъж дневно. Всяка доза може да се приема независимо от приема на храна. Продължителността на лечението трябва да се определя в зависимост от възстановяването от неутропенията или имunosупресията. При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром, профилактиката с Позаконазол Accord трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm <sup>3</sup> .

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не се очаква бъбречно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Ограничените данни относно влиянието на чернодробно увреждане (включително и клас С по класификацията на Child-Pugh за хронично чернодробно увреждане) върху фармакокинетиката на позаконазол показват повишаване на плазмената експозиция в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, но не предполагат необходимост от корекция на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчва се повишено внимание поради риска от повишаване на плазмената експозиция.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на позаконазол при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

За перорално приложение

Позаконазол Accord може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се раздробяват, дъвчат или чупят.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстратите на CYP3A4 терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин, тъй като това може да доведе до повишена плазмена концентрация на тези лекарствени продукти, водеща до удължаване на QTc интервала и рядка поява на torsades de pointes (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение с HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин, ловастатин и аторвастатин (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение по време на началната фаза и фазата на титриране на дозата на венетоклак при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (Chronic Lymphocytic Leukaemia, CLL) (вж. точки 4.4 и 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Свръхчувствителност

Няма информация относно кръстосана чувствителност между позаконазол и други противогъбични азоли. Позаконазол трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти, свръхчувствителни към други азоли.

#### Чернодробна токсичност

Чернодробни реакции (напр. леко до умерено повишение на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфатаза, общ билирубин и/или клинични данни за развитие на хепатит) са съобщавани по време на лечение с позаконазол. Повишаването на чернодробните ензими обикновено е обратимо след преустановяване на лечението, а в отделни случаи стойностите се нормализират без прекъсване на терапията. Макар и рядко, съобщавани са и чернодробни нарушения в по-тежка степен с фатален изход.

Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане, поради ограничения клиничен опит и възможността плазмените нива на позаконазол при тези пациенти да са повишени (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се изследва както в началото, така и по време на лечението с позаконазол. Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с позаконазол, трябва да бъдат рутинно проследявани за развитие на чернодробно увреждане в по-тежка степен. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване

на чернодробната функция (най-вече функционални чернодробни показатели и билирубин). Лечението с позаконазол трябва да се преустанови при наличие на клинични признаци и симптоми, свързани с развитие на чернодробно заболяване.

#### Удължен QTc интервал

Някои азоли се свързват с удължаване на QTc интервала. Позаконазол не трябва да се приема с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и за които се знае, че удължават QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.5). Позаконазол трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със състояния на проаритмия като:

- вроден или придобит удължен QTc интервал
- кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- синусова брадикардия
- съществуваща симптоматична аритмия
- съпътстваща терапия с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други, освен изброените в точка 4.3).

Електролитни нарушения, особено онези свързани с нивата на калий, магнезий или калций, трябва да бъдат наблюдавани и коригирани при необходимост, преди и по време на терапията с позаконазол.

#### Лекарствени взаимодействия

Позаконазол е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при изключителни обстоятелства по време на лечение с други лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4 (вж. точка 4.5).

#### Мидазолам и други бензодиазепини

Поради риск от удължена седация и възможна респираторна депресия, едновременното приложение на позаконазол с бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам), трябва да се обмисля само ако е изрично необходимо. Трябва да се обмисли корекция на дозата на бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (вж. точка 4.5).

#### Токсичност на винкристин

Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкристин се свързва с невротоксичност и други сериозни нежелани реакции, включително припадъци, периферна невропатия, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон и паралитичен илеус. Запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкристин, които нямат други възможности за противогъбично лечение (вж. точка 4.5).

#### Токсичност на венетоклакс

Съпътстващото приложение на мощни CYP3A инхибитори, включително позаконазол, със субстрата на CYP3A4 венетоклакс може да повиши токсичността на венетоклакс, включително риска за синдром на туморен разпад (tumour lysis syndrome, TLS) и неутропения (вж. точки 4.3 и 4.5). За подробни указания се обърнете към КХП на венетоклакс.

#### Антибактериални средства от групата на рифамицин (рифампицин, рифабутин), някои антиконвулсанти (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) и ефавиренци

В комбинация концентрациите на позаконазол може значително да се понижат, затова съпътстващата употреба с позаконазол трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. точка 4.5).

### Плазмена експозиция

Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки обикновено са високи от тези при прием на позаконазол перорална суспензия. Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки с времето може да се повишат при някои пациенти (вж. точка 5.2).

### Стомашно-чревна дисфункция

Данните за фармакокинетиката при пациенти със стомашно-чревна дисфункция в тежка степен (напр. тежка диария) са ограничени. Пациентите с тежка диария или повръщане трябва да бъдат стриктно проследявани за пробив на гъбични инфекции.

### Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефекти на други лекарства върху позаконазол

Позаконазол се метаболизира чрез UDP глюкурониране (ензими от фаза 2) и е субстрат за ефлукса на *p*-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Затова инхибиторите (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин, кларитромицин, еритромицин и др.) или индукторите (напр. рифампицин, рифабутин, някои антиконвулсанти и др.) на тези клирънсови пътища могат да повишат или съответно да понижат плазмените концентрации на позаконазол.

#### *Рифабутин*

Рифабутин (300 mg веднъж дневно) понижава  $C_{max}$  (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата на плазмена концентрация-време) на позаконазол съответно до 57% и 51%. Съпътстваща употреба на позаконазол и рифабутин или подобни индуктори (напр. рифампицин) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска. За ефекта на позаконазол върху плазмените нива на рифабутин вижте по-долу.

#### *Ефавиренц*

Ефавиренц (400 mg веднъж дневно) намалява  $C_{max}$  и AUC на позаконазол съответно с 45% и 50%. Съпътстващата употреба на позаконазол и ефавиренц трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

#### *Фозампренавир*

Комбинацията на фозампренавир с позаконазол може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на позаконазол. Ако се налага съпътстващо приложение, се препоръчва внимателно проследяване за пробив на гъбични инфекции. Прилагането на многократни дози фозампренавир (700 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни) намалява  $C_{max}$  и AUC на позаконазол перорална суспензия (200 mg еднократно дневно първия ден, 200 mg два пъти дневно на втория ден и след това 400 mg два пъти дневно за 8 дни) съответно с 21% и 23%. Ефектът на позаконазол върху нивата на фозампренавир, когато фозампренавир се дава с ритонавир е неизвестен.

#### *Фенитоин*

Фенитоин (200 mg веднъж дневно) понижава  $C_{max}$  и AUC на позаконазол съответно с 41% и 50%. Съпътстващата употреба на позаконазол и фенитоин или подобни индуктори (напр. карбамазепин, фенобарбитал, примидон) трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска.

#### *H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа*

Не са наблюдавани клинично значими ефекти при съпътстващо приложение на позаконазол таблетки с антиациди, H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа. Не е

необходимо коригиране на дозата на позаконазол таблетки при съпътстващо приложение на антиацитиди, H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти и инхибитори на протонната помпа.

#### Влияние на позаконазол върху други лекарствени продукти

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията на CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролимус, атазанавир и мидазолам. Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага съпътстващо със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да се проследяват внимателно и при необходимост дозата да бъде коригирана. Няколко от проучванията за взаимодействия са проведени със здрави доброволци, при които се постига по-висока експозиция към позаконазол в сравнение с пациенти, приемали същата доза. Ефектът на позаконазол върху субстратите на CYP3A4 би могъл да бъде малко по-слаб при пациенти, отколкото при здрави доброволци и се очаква да варира при различните пациенти поради променливата експозиция на позаконазол. Ефектът от едновременно приложение с позаконазол върху плазмените нива на субстратите на CYP3A4 може да бъде променлив и при отделния пациент.

#### *Терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин и хинидин (CYP3A4 субстрати)*

Едновременното приложение на позаконазол и терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин или хинидин е противопоказано. Едновременното приложение може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарства, водещо до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes (вж. точка 4.3).

#### *Ергоалкалоиди*

Позаконазол може да увеличи плазмената концентрация на ергоалкалоидите (ерготамин и дихидроерготамин), което може да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на позаконазол и ергоалкалоиди е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### *Инхибитори на HMG-CoA редуктазата, метаболизирани от CYP3A4 (напр. симвастатин, ловастатин и аторвастатин)*

Позаконазол може значително да повиши плазмените нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори, метаболизирани от CYP3A4. Лечението с тези инхибитори на HMG-CoA редуктаза трябва да бъде прекъснато по време на лечението с позаконазол, тъй като повишените нива се свързват с рабдомиолиза (вж. точка 4.3).

#### *Винка алкалоиди*

Повечето от винка алкалоидите (напр. винкрестин и винбластин), са субстрати на CYP3A4. Съпътстващото приложение на азолови антимиотици, включително позаконазол, с винкрестин се свързва със сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Позаконазол може да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите, което може да доведе до невротоксичност и други сериозни нежелани реакции. Затова запазете азоловите антимиотици, включително позаконазол, за пациенти, приемащи винка алкалоиди, включително винкрестин, които нямат други възможности за противогъбично лечение.

#### *Рифабутин*

Позаконазол повишава C<sub>max</sub> и AUC на рифабутин съответно с 31% и 72%. Съпътстващата употреба на позаконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата за пациента не надвишава риска (вж. по-горе за ефекта на рифабутин върху плазмените нива на позаконазол). Ако тези лекарствени продукти се приемат едновременно, е препоръчително внимателно проследяване на пълната кръвна картина и на нежеланите лекарствени реакции, свързани с повишеното ниво на рифабутин (напр. увеит).

### *Сиролимус*

Многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно в продължение на 16 дни) повишава  $C_{max}$  и AUC на сиролимус (2 mg единична доза) средно съответно с 6,7 и 8,9 пъти (диапазон от 3,1 до 17,5 пъти) при здрави участници. Ефектът на позаконазол върху сиролимус при пациенти е неизвестен, но се очаква да варира поради променливата експозиция на позаконазол при пациентите. Съпътстващото приложение на позаконазол и сиролимус не се препоръчва, и трябва да се избягва винаги, когато е възможно. Ако съпътстващото приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва дозата на сиролимус силно да се намали при започване на лечението с позаконазол и най-ниските концентрации на сиролимус в кръвта да се проследяват много често. Концентрациите на сиролимус трябва да се проследяват при започване на лечението, по време на съпътстващото приложение и при прекъсване на лечението с позаконазол, като дозата на сиролимус съответно се коригира. Трябва да се отбележи, че отношението между най-ниската плазмена концентрация на сиролимус и AUC се променя при едновременно приложение с позаконазол. В резултат на това най-ниската концентрация на сиролимус, която нормално е в рамките на терапевтичния диапазон, може да падне до субтерапевтични нива. Следователно трябва да се цели най-ниските концентрации да попадат в горната част на терапевтичния диапазон и внимателно да се проследяват клиничните признаци и симптоми, лабораторните параметри и тъканните биопсии.

### *Циклоспорин*

При пациенти със сърдечна трансплантация на постоянна доза циклоспорин, позаконазол перорална суспензия 200 mg веднъж дневно повишава концентрацията на циклоспорин и налага намаляване на дозата. В клинични проучвания за ефикасност има съобщения за случаи на повишени нива на циклоспорин, довели до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност и един случай на левкоенцефалопатия с летален изход. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които са на лечение с циклоспорин, дозата на циклоспорина трябва да се намали (напр. до около  $\frac{3}{4}$  от дозата до момента). След това нивата на циклоспорин в кръвта трябва да бъдат проследявани внимателно по време на съпътстващото приложение и след прекратяване на лечението с позаконазол, а дозата на циклоспорин да се коригира при необходимост.

### *Такролимус*

Позаконазол повишава  $C_{max}$  и AUC на такролимус (при единична доза от 0,05 mg/kg телесно тегло) съответно със 121 % и 358 %. В клиничните проучвания за ефикасност са съобщавани клинично значими взаимодействия, довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с позаконазол. При започване на лечение с позаконазол при пациенти, които вече приемат такролимус, дозата на такролимус трябва да се намали (напр. до около една трета от дозата до момента). След това нивата на такролимус в кръвта трябва да се проследяват внимателно по време на едновременното приложение и след прекъсване на лечението с позаконазол, а дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

### *HIV протеазни инхибитори*

Тъй като протеазните инхибитори на HIV са субстрати на CYP3A4, се очаква позаконазол да увеличи нивата на плазмена концентрация на тези антиретровирусни средства. След съпътстващо приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир (300 mg веднъж дневно) в продължение на 7 дни при здрави индивиди,  $C_{max}$  и AUC на атазанавир са се увеличили средно съответно с 2,6 и 3,7 пъти (диапазон от 1,2 до 26 пъти). След съпътстващо приложение на позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно) с атазанавир и ритонавир (300/100 mg веднъж дневно) за период от 7 дни при здрави индивиди,  $C_{max}$  и AUC на атазанавир са се увеличили средно съответно 1,5 и 2,5 пъти (диапазон от 0,9 до 4,1 пъти). Добавянето на позаконазол към лечение с атазанавир или лечение с атазанавир плюс ритонавир се свързва с повишаване на плазмените нива на билирубина. По време на съпътстващо приложение с позаконазол се препоръчва редовно проследяване на нежеланите реакции и токсичността, които се свързват с антиретровирусните средства, субстрати на CYP3A4.

### *Мидазолам и други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4*

При проучване със здрави доброволци, позаконазол перорална суспензия (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения



мидазолом (0,05 mg/kg) с 83%. При друго проучване със здрави доброволци, многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило  $C_{max}$  и AUC на интравенозния мидазолом (единична доза от 0,4 mg) средно съответно 1,3 и 4,6 пъти (диапазон от 1,7 до 6,4 пъти); Позаконазол перорална суспензия 400 mg два пъти дневно за 7 дни е увеличил  $C_{max}$  и AUC на интравенозния мидазолом съответно 1,6 и 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил  $C_{max}$  и AUC на приложения перорално мидазолом (единична доза от 2 mg за перорално приложение) съответно 2,2 и 4,5 пъти. Освен това позаконазол перорална суспензия (200 mg или 400 mg) е удължил средния терминален полуживот на мидазолом от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно приложение.

Поради риск от удължена седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага съпътстващо с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолом, триазолом, алпразолом) (вж. точка 4.4).

*Калциеви антагонисти, метаболизирани от CYP3A4 (напр. дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин)*

Честото проследяване за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с калциевите антагонисти, се препоръчва по време на съпътстващо приложение с позаконазол. Може да се наложи корекция в дозата на калциевите антагонисти.

*Дигоксин*

Приемът на други азолни се свързва с повишаване нивото на дигоксин. Затова позаконазол може да повиши плазмената концентрация на дигоксин и нивото на дигоксин трябва да се проследява при започване или прекъсване на лечението с позаконазол.

*Сулфониурейни производни*

Концентрациите на глюкоза се понижават при някои здрави доброволци, когато са приемали глипизид едновременно с позаконазол. При пациенти с диабет се препоръчва проследяване на концентрациите на глюкозата.

*Транс ретиноева киселина (All-trans retinoic acid, ATRA) или третиноин*

Тъй като ATRA се метаболизира от чернодробните CYP450 ензими, главно от CYP3A4, съпътстващо приложение с позаконазол, който е мощен инхибитор на CYP3A4, може да доведе до повишена експозиция на третиноин, водеща до повишена токсичност (особено хиперкалциемия). Нивата на серумния калций трябва да бъдат проследявани и при необходимост да се обсъди подходяща корекция на дозата на третиноин по време на лечението с позаконазол и през следващите дни след лечението.

*Венетоклакс*

В сравнение с венетоклакс 400 mg приложен самостоятелно, едновременното приложение на 300 mg позаконазол, мощен CYP3A инхибитор, с венетоклакс 50 mg и 100 mg за 7 дни при 12 пациенти, повишава  $C_{max}$  на венетоклакс съответно до 1,6-пъти и 1,9-пъти, а AUC до 1,9-пъти и 2,4-пъти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Обърнете се към КХП на венетоклакс.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на позаконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Позаконазол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

### Кърмене

Позаконазол се екскретира в млякото на пълхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Няма проучвания за екскрецията на позаконазол в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечение с позаконазол.

### Фертилитет

Позаконазол не повлиява фертилитета при мъжки пълхове в дози до 180 mg/kg (3,4 пъти дозата при 300 mg таблетка, базирано на стационарните плазмени концентрации при пациенти) или при женски пълхове при дози до 45 mg/kg (2,6 пъти дозата при 300 mg таблетка, базирано на стационарните плазмени концентрации при пациенти). Липсва клиничен опит за оценка на влиянието на позаконазол върху фертилитета при хора.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Необходимо е повишено внимание при употребата на позаконазол, тъй като са съобщавани някои нежелани реакции (напр. замаяност, сънливост и т.н.), които биха могли да повлияят шофирането/работата с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени основно от проучвания с пероралната суспензия. Безопасността на позаконазол перорална суспензия е оценена при > 2 400 пациенти и здрави доброволци, включени в клинични проучвания, и от постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, свързани с лечението, включват гадене, повръщане, диария, повишена температура и повишени нива на билирубин.

### Позаконазол таблетки

Безопасността на позаконазол таблетки е оценена при 104 здрави доброволци и 230 пациенти, включени в клинично проучване за противогъбична профилактика.

Безопасността на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и позаконазол таблетки е оценена при 288 пациенти, включени в клинично проучване за инвазивна аспергилоза, от които 161 пациенти получават концентрат за инфузионен разтвор и 127 пациенти получават таблетна форма.

Таблетната форма е изследвана само при пациенти с AML и MDS, както и при пациенти след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT), които имат или при които съществува риск от развитие на реакция на присадката срещу приемника (GVHD). Максималната продължителност на експозиция при таблетната форма е по-кратка отколкото при пероралната суспензия. Плазмената експозиция, резултат от таблетната форма, е по-висока отколкото наблюдаваната при пероралната суспензия.

Безопасността на позаконазол таблетки е оценена при 230 пациенти, включени в основното клинично проучване. Пациентите са включени в несравнително проучване за фармакокинетика и безопасност на позаконазол таблетки, прилагани като противогъбична профилактика. Пациентите са били имунокомпрометирани с подлежащи състояния, включващи хематологично злокачествено заболяване, неутропения в резултат на химиотерапия, GVHD и състояние след HSCT. Терапията с позаконазол е с медиана на продължителност 28 дни. Двадесет пациенти са приемали доза от 200 mg дневно, а 210 пациенти са приемали доза от 300 mg дневно (след двукратно прилагане в Ден 1 във всяка кохорта).

Безопасност на позаконазол таблетки и концентрат за инфузионен разтвор е изследвана също в

контролирано проучване за лечение на инвазивна аспергилоза. Максималната продължителност на лечението на инвазивна аспергилоза е сходна с тази проучвана при пероралната суспензия за спасяващо лечение и е по-дълга от тази с таблетките или концентрата за инфузионен разтвор при профилактика.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В рамките на системо-органните класове нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2.** Нежелани реакции по системи и честота, съобщени при клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба\*

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести:	неутропения
Нечести:	тромбоцитопения, левкопения, анемия, еозинофилия, лимфаденопатия, инфаркт на далака
Редки:	хемолитично-уремичен синдром, тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, коагулопатия, кръвоизлив
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Нечести:	алергични реакции
Редки:	реакции на свръхчувствителност
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	
Редки:	надбъбречна недостатъчност, понижени нива на гонадотропин в кръвта, псевдоалдостеронизъм
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести:	електролитен дисбаланс, анорексия, намален апетит, хипокалиемия, хипомагнезиемия
Нечести:	хипергликемия, хипогликемия
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	абнормни сънища, състояние на обърканост, разстройство на съня
Редки:	психотични разстройства, депресия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	парестезии, замаяност, сомнолентност, главоболие, дисгеузия
Нечести:	гърчове, невропатия, хипоестезии, тремор, афазия, инсомния
Редки:	мозъчно-съдов инцидент, енцефалопатия, периферна невропатия, синкоп
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести:	замъглено зрение, фотофобия, намалена острота на зрението
Редки:	диплопия, скотоми
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Редки:	нарушения на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести:	синдром на удължен QT интервал <sup>§</sup> , промени в електрокардиограма <sup>§</sup> , палпитации, брадикардия, суправентрикуларни екстрасистоли, тахикардия
Редки:	torsades de pointes, внезапна смърт, камерна тахикардия, кардио-респираторен арест, сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда
<b>Съдови нарушения</b>	

Чести:	хипертония
Нечести:	хипотония, васкулит
Редки:	белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Нечести:	кашлица, епистаксис, хълцане, плеврална болка, тахипнея
Редки:	белодробна хипертония, интерстициални пневмонии, пневмонити
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	гадене
Чести:	повръщане, болки в корема, диария, диспепсия, сухота в устата, флатуленция, запек, аноректален дискомфорт
Нечести:	панкреатит, подуване на корема, ентерит, дискомфорт в епигастриума, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, оток на устата
Редки:	гастроинтестинален кръвоизлив, илеус
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести:	повишени нива на чернодробните ензими (повишена АЛАТ, повишена АСАТ, повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза, повишена ГГТ)
Нечести:	хепатоцелуларно увреждане, хепатит, иктер, хепатомегалия, холестаза, чернодробна токсичност, абнормна чернодробна функция
Редки:	чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит, хепатоспленомегалия, чернодробна болезненост, астериксис
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести:	обрив, сърбеж
Нечести:	улцерации в устата, алопеция, дерматит, еритема, петехии
Редки:	синдром на Stevens-Johnson, везикуларен обрив
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести:	болка в гърба, болка във врата, мускулно-скелетна болка, болка в крайник
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Нечести:	остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, повишен серумен креатинин
Редки:	бъбречна тубулна ацидоза, интерстициален нефрит
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести:	нарушения на менструацията
Редки:	болки в гърдите
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести:	пирексия (фебрилитет), астения, умора
Нечести:	оток, болка, втрисане, неразположение, дискомфорт в гърдите, лекарствена непоносимост, усещане за паника, възпаление на лигавица
Редки:	оток на езика, оток по лицето
<b>Изследвания</b>	
Нечести:	промени в серумните нива на лекарства, понижени нива на фосфор в кръвта, отклонение при рентгенография на гърдите

\* На базата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагане на перорална суспензия, стомашно-

устойчиви таблетки и на концентрат за инфузионен разтвор.

§ Вижте точка 4.4.

## Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

### *Хепатобилиарни нарушения*

По време на постмаркетинговия период на проследяване на позаконазол перорална суспензия се съобщава за чернодробно увреждане в тежка степен с летален изход (вж. точка 4.4).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствен продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Липсва опит с предозиране на позаконазол таблетки.

По време на клинични проучвания пациентите, приемали позаконазол перорална суспензия до 1 600 mg дневно, не са съобщавали за нежелани реакции различни от тези на пациентите, приемали по-ниски дози. Случайно предозиране е отбелязано при пациент, който е приемал 1 200 mg позаконазол перорална суспензия два пъти дневно в продължение на три дни. Изследователят не отбелязва нежелани реакции.

Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специално лечение в случай на предозиране с позаконазол. Може да се обсъди поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системна употреба, Производни на триазол и тетразол, АТС код: J02AC04.

### Механизъм на действие

Позаконазол инхибира ензима ланостерол-14 $\alpha$ -деметилаза (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловата биосинтеза.

### Микробиология

Позаконазол е показал активност *in vitro* срещу следните микроорганизми: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*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*, *Fusarium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. и *Rhizopus* spp. Микробиологичните данни предполагат активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

Налични са следните *in vitro* данни, но тяхната клинична значимост е неизвестна. В проучване за проследяване на > 3 000 клинични изолати на плесен от 2010-2018, 90 % от които не са от рода на *Aspergillus* гъби, проявяват следната *in vitro* минимална инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC): *Mucorales* spp (n=81) 1 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l и *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

## Резистентност

Установени са клинични изолати с понижена чувствителност към позаконазол. Принципният механизъм на резистентност е придобиването на субституции в таргетния протеин, CYP51.

## Епидемиологични гранични стойности (Epidemiological Cut-off, ECOFF) за *Aspergillus* spp.

ECOFF стойностите на позаконазол, които отличават дивия тип популация от изолати с придобита резистентност, са определени по методологията на EUCAST.

EUCAST ECOFF стойности:

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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за *Aspergillus* spp. ECOFF стойностите не се приравняват към клиничните гранични стойности.

## Гранични стойности

Гранични стойности на EUCAST за MIC на позаконазол [чувствителни (S); резистентни (R)]:

- *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

Към настоящия момент няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за други видове *Candida*.

## Комбинация с други антимикотични средства

Прилагането на комбинирана антимикотична терапия не би следвало да намалява ефикасността на позаконазол или другите средства; все пак към момента няма клинично доказателство, че комбинираната терапия ще доведе до допълнителни ползи.

## Клиничен опит

### Резюме на проучване за инвазивна аспергилоза с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки

Безопасността и ефикасността на позаконазол за лечение на пациенти с инвазивна аспергилоза е оценена в двойносляпо контролирано проучване (проучване 69) при 575 пациенти с доказани, вероятни или възможни инвазивни гъбични инфекции според EORTC/MSG критерии.

Пациентите са лекувани с позаконазол (n=288) концентрат за инфузионен разтвор или таблетка, прилагани в доза от 300 mg веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1). Пациентите в контролната група са лекувани с вориконазол (n=287), прилаган i.v. в доза от 6 mg/kg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 4 mg/kg два пъти дневно или перорално в доза от 300 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 200 mg два пъти дневно. Медианата на продължителност на лечението е 67 дни (с позаконазол) и 64 дни (с вориконазол).

При intent-to-treat (ITT) популацията (всички участници, които получават поне една доза от проучваното лекарство), 288 пациенти получават позаконазол и 287 пациенти получават вориконазол. Популацията с пълния набор от анализи (full analysis set (FAS)) е подгрупа от всички участници в ITT популацията, които са класифицирани според независима оценка като имащи доказана или вероятна инвазивна аспергилоза: 163 участници на позаконазол и

171 участници на вориконазол. Смъртността по всякакви причини и общият клиничен отговор при тези две популации са представени съответно в Таблица 3 и 4.

**Таблица 3.** Проучване 1 за лечение на инвазивна аспергилоза с позаконазол: смъртност по всякакви причини в Ден 42 и Ден 84, при ИТТ и FAS популации

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Смъртност при ИТТ в Ден 42	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6, 1,0)
Смъртност при ИТТ в Ден 84	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9, 4,9)
Смъртност при FAS в Ден 42	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2, 8,8)
Смъртност при FAS в Ден 84	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9, 13,1)

\* Коригирана разлика на лечение въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по фактор на рандомизация (риск за смъртност/неблагоприятен изход), използвайки Cochran-Mantel-Haenszel схемата на отчитане.

**Таблица 4.** Проучване 1 за лечение на инвазивна аспергилоза с позаконазол: общ клиничен отговор на Седмица 6 и Седмица 12 при FAS популация

Популация	Позаконазол		Вориконазол		Разлика* (95 % CI)
	N	Успех (%)	N	Успех (%)	
Общ клиничен отговор на Седмица 6 при FAS	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2, 10,1)
Общ клиничен отговор на Седмица 12 при FAS	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9, 7,1)

\*Успешен Общ Клиничен Отговор е определен като оцеляване с частичен или пълен отговор  
Коригирана разлика на лечение въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по фактор на рандомизация (риск за смъртност/неблагоприятен изход), използвайки Cochran-Mantel-Haenszel схемата на отчитане.

#### Резюме на свързващо проучване с позаконазол таблетка

Проучването 5615 е несравнително, многоцентрово проучване за оценка на фармакокинетичните свойства, безопасността и поносимостта на позаконазол таблетка. Проучването 5615 е проведено при популация пациенти сходна с тази, участвала в основната клинична програма с позаконазол перорална суспензия. Данните относно фармакокинетика и безопасност, събрани в проучването 5615 са присъединени към наличните данни относно пероралната суспензия (включително данните за ефикасност).

Популацията включва следните участници: 1) пациенти с AML или MDS, които наскоро са преминали химиотерапия и са развили или се очаквало да развият значима неутропения, или 2) пациенти, които са преминали HSCT и са приемали имunosупресивна терапия за предотвратяване или лечение на GVHD. Направена е оценка на две групи, получавали различна доза: 200 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 200 mg веднъж дневно (Част 1A) и 300 mg два пъти дневно в Ден 1, последвана от 300 mg веднъж дневно (Част 1B и Част 2).

Направени са серийни фармакокинетични изследвания в Ден 1 и в стационарно състояние в Ден 8 за всички участници в Част 1 и на отделна подгрупа участници в Част 2. Освен това са направени отделни фармакокинетични изследвания в няколкото дни по време на стационарното състояние, преди следващата доза ( $C_{min}$ ) за по-широк кръг участници. На базата на средните стойности на  $C_{min}$  концентрации може да се изчисли прогнозирана средна концентрация ( $C_{av}$ ) за 186 участници, получили доза от 300 mg. Фармакокинетичният анализ при пациенти в  $C_{av}$  популацията показва, че 81% от участниците, лекувани с доза 300 mg веднъж дневно постигат стационарно състояние при прогнозирана  $C_{av}$  между 500-2 500 ng/ml. При един участник (<1%) прогнозираната  $C_{av}$  е под

500 ng/ml, а при 19% от участниците прогнозираната  $C_{av}$  е над 2 500 ng/ml. Участници достигат средна прогнозирана  $C_{av}$  в стационарно състояние от 1 970 ng/ml.

В таблица 5 е представено сравнение между експозиция ( $C_{av}$ ) след прием на терапевтични дози позаконазол таблетка и позаконазол перорална суспензия при пациентите, описани за целите на анализ на квантилните стойности. Експозициите след прием на таблетки са като цяло по-високи, но съвпадащи с експозициите след прием на позаконазол перорална суспензия.

**Таблица 5.**  $C_{av}$  анализ на квантилните стойности при пациенти в основните проучвания на позаконазол таблетка и перорална суспензия

	<b>Позаконазол таблетка</b>	<b>Позаконазол перорална суспензия</b>		
	<b>Профилактика в проучването 5615 при AML и HSCT</b>	<b>Профилактика в проучването 316 при GVHD</b>	<b>Профилактика в проучването 1899 при неутропения</b>	<b>Лечение в проучването 0041 при инвазивна аспергилоза</b>
	<b>300 mg веднъж дневно (Ден 1 300 mg два пъти дневно)*</b>	<b>200 mg три пъти дневно</b>	<b>200 mg три пъти дневно</b>	<b>200 mg четири пъти дневно (хоспитализирани), след което 400 mg два пъти дневно</b>
<b>Квантил</b>	<b><math>pC_{av}</math> диапазон (ng/ml)</b>	<b><math>C_{av}</math> диапазон (ng/ml)</b>	<b><math>C_{av}</math> диапазон (ng/ml)</b>	<b><math>C_{av}</math> диапазон (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
<p><math>pC_{av}</math>: прогнозирана <math>C_{av}</math>  <math>C_{av}</math> = средната концентрация, измерена в стационарно състояние  *20 пациенти, приемали 200 mg веднъж дневно (на Ден 1 – 200 mg два пъти дневно)</p>				

#### Резюме на проучванията с позаконазол перорална суспензия

##### *Инвазивна аспергилоза*

В несравнително проучване на спасителна терапия (проучването 0041) с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в отделни дози е оценен за лечението на инвазивна аспергилоза при пациенти със заболяване, рафрактерно на амфотерицин Б (включително и такъв в липозоми) или итраконазол, или при пациенти с непоносимост към тези лекарствени продукти. Клиничните резултати са сравнени с тези от външна контролна група, получени от ретроспективен преглед на медицински данни. Външната контролна група включва 86 пациенти, лекувани с наличната терапия (както по-горе), в повечето случаи по същото време и на същото място като пациентите, лекувани с позаконазол. Повечето от случаите с аспергилоза се считат за рефрактерни на предишна терапия както в групата с позаконазол (88%), така и във външната контролна група (79%).

Както е показано в Таблица 6, успешен отговор (пълно или частично овладяване) в края на лечението се наблюдава при 42 % от пациентите, лекувани с позаконазол, в сравнение с 26 % във външната група. Проучването обаче не е проспективно, рандомизирано и контролирано, така че всички сравнения с външната контролна група трябва да се интерпретират с повишено внимание.



**Таблица 6.** Обща ефикасност на позаконазол перорална суспензия в края на лечението на инвазивна аспергилоза в сравнение с външна контролна група

	Позаконазол перорална суспензия	Външна контролна група
Общ отговор	45/107 (42%)	22/86 (26%)
<b>Успех по видове</b>		
Всички микологично потвърдени <i>Aspergillus spp.</i> <sup>2</sup>	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. Fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. Flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. Terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. Niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

<sup>2</sup> Включва други по-неизвестни или непознати видове.

#### *Fusarium spp.*

11 от 24 пациенти с доказана или вероятна фузариоза са лекувани успешно с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за период с медиана 124 дни и не повече от 212 дни. Между осемнадесет пациенти с непоносимост или с инфекции, рефрактерни на амфотерицин Б или итраконазол, 7 пациенти са класифицирани като отговарящи на лечението.

#### *Хромобластомикоза/мицетома*

9 от 11 пациенти са успешно лекувани с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за период с медиана 268 дни и не повече от 377 дни. Пет от тези пациенти са с хромобластомикоза причинена от *Fonsecaea pedrosoi*, четирима са с мицетома, дължаща се главно на *Madurella spp.*

#### *Кокцидиоидомикоза*

11 от 16 пациенти са успешно лекувани (в края на лечението пълно или частично овладяване на признаците и симптомите, изявиени в началото) с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за период с медиана 296 дни и не повече от 460 дни.

#### *Профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ИГИ) (Проучвания 316 и 1899)*

При пациенти с висок риск за развитие на инвазивни гъбични инфекции са проведени две рандомизирани, контролирани проучвания за профилактика на развитието на такива инфекции.

Проучване 316 е рандомизирано, двойносляпо проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) спрямо флуконазол капсули (400 mg веднъж дневно) при пациенти с алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки с реакция на присадката срещу приемника (GVHD). Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция на 16-а седмица след рандомизация, определена от независими „заслепени“ външни експерти. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция по време на периода на лечение (от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт + 7 дни). Голямата част (377/600, [63 %]) от пациентите са били с остра GVHD 2 или 3 степен или хронична тежка GVHD (195/600, [32,5 %]) към началото на проучването. Средната продължителност на лечението е била 80 дни за позаконазол и 77 дни за флуконазол.

Проучване 1899 е рандомизирано, заслепено за оценителя, проучване на позаконазол перорална суспензия (200 mg три пъти дневно) спрямо флуконазол суспензия (400 mg веднъж дневно) или итраконазол перорален разтвор (200 mg два пъти дневно) при пациенти с неутропения на цитотоксична химиотерапия за лечение на остра миелогенна левкемия или миелодиспластичен синдром. Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция, определена от независими „заслепени“ външни експерти по време на периода на лечение. Ключова вторична крайна точка е честотата на доказана/вероятна инвазивна гъбична инфекция 100 дни след рандомизацията. Най-честото основно заболяване е новодиагностицирана остра миелогенна левкемия (435/602, [72%]). Средната продължителност на лечението е била 29 дни за позаконазол и 25 дни за флуконазол/итраконазол.

И в двете проучвания за профилактично приложение най-честата инфекция, която се развива въпреки профилактиката, е аспергилоза. За резултати от двете проучвания вижте Таблицы 7 и 8. При пациентите на профилактично лечение с позаконазол случаите на развитие на инфекции с *Aspergillus* са по-редки, отколкото в контролните групи.

**Таблица 7.** Резултати от клиничните проучвания за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола <sup>а</sup>	P-стойност
<b>Част (%) от пациентите с доказана/вероятна ИГИ</b>			
Период на лечение <sup>б</sup>			
1899 <sup>г</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>д</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Фиксиран период от време <sup>в</sup>			
1899 <sup>г</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>г</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

**Таблица 8.** Резултати от клиничните проучвания за профилактика на инвазивни гъбични инфекции

Проучване	Позаконазол перорална суспензия	Контрола <sup>а</sup>
<b>Част (%) от пациентите с доказана/вероятна аспергилоза</b>		
Период на лечение <sup>б</sup>		
1899 <sup>г</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>д</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
Фиксиран период от време <sup>в</sup>		
1899 <sup>г</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>г</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = флуконазол; ITZ = итраконазол; POS = позаконазол.

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

б: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни; в проучване 316 това е периодът от първата до последната доза на изпитвания лекарствен продукт плюс 7 дни.

в: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до стотния ден след рандомизацията; в проучване 316 това е периодът от нулевия ден до 111-ия ден.

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

В проучване 1899 е установено значимо понижение в смъртността по всякакви причини в полза на позаконазол [POS 49/304 (16 %) срещу FLU/ITZ 67/298 (22%),  $p=0,048$ ]. Въз основа на анализа по Kaplan-Meier, вероятността за преживяване до стотния ден след рандомизирането е значимо по-висока при пациентите, получавали позаконазол; тази повишена преживяемост се наблюдава както при анализа на всички причини за смърт ( $P=0,0354$ ), така и при анализа на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи ( $P=0,0209$ ).

В проучване 316 общата смъртност е сходна (POS, 25%; FLU, 28%); обаче процентът на

свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи е значимо по-нисък в групата на лечение с POS (4/301) в сравнение с групата на лечение с FLU (12/299; P= 0,0413).

### Педиатрична популация

Има ограничен опит с позаконазол таблетки в педиатричната популация.

В проучване за лечение на инвазивна аспергилоза трима пациенти на възраст 14-17 години са лекувани с позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетка 300 mg/дневно (два пъти дневно в Ден 1, последвана от веднъж дневно след това).

В проучване за лечение на инвазивни гъбични инфекции шестнадесет пациенти на възраст 8- 17 години са лекувани с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно. Наличните данни при тези 16 пациенти показват, че профилът на безопасност е сходен с този при пациенти  $\geq$  18- годишна възраст.

Освен тях, дванадесет пациенти на възраст 13-17 години са лекувани с позаконазол перорална суспензия 600 mg дневно за профилактика на инвазивни гъбични инфекции (проучвания 316 и 1899). Профилът на безопасност при пациентите на възраст < 18 години е сходен с профила на безопасност, наблюдаван при възрастни. Фармакокинетичните данни при 10 от тези пациенти показват, че фармакокинетичният профил изглежда сходен с този при пациенти на възраст  $\geq$ 18 години.

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти под 18 години не са установени.

### Оценка на електрокардиограма

Многократни, съответстващи по време ЕКГ, събирани за период от 12 часа, са направени преди и по време на лечението с позаконазол перорална суспензия (400 mg два пъти дневно с богата на мазнини храна) на 173 здрави мъже и жени доброволци, на възраст от 18 до 85 години. Не са наблюдавани клинично значими промени в средния QTc (Fridericia) интервал в сравнение с изходните нива.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Наблюдавана е корелация между съотношението на общата експозиция на лекарствения продукт и MIC (AUC/MIC) и наблюдавания клиничен отговор. Критичното съотношение при пациентите с аспергилоза е  $\sim$ 200. Особено важно е да се направи опит да се гарантира достигането на максималните плазмени нива при пациентите с аспергилоза (за повече информация относно препоръчителните схеми на дозиране вижте точки 4.2 и 5.2).

### Абсорбция

Позаконазол таблетки се абсорбират за време с медиана  $t_{max}$  от 4 до 5 часа и проявяват дозово пропорционални фармакокинетични свойства след еднократно или многократно прилагане на доза до 300 mg.

При здрави доброволци, ако приемът на единична доза позаконазол таблетки 300 mg е след консумиране на богата на мазнини храна, AUC<sub>0-72 часа</sub> и C<sub>max</sub> са по-високи в сравнение с приема на гладно (съответно 51 % и 16 % за AUC<sub>0-72 hours</sub> и C<sub>max</sub>). Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, позаконазол C<sub>av</sub> се повишава с 20 % когато се приема с храна, в сравнение с прием на гладно.

Плазмените концентрации на позаконазол след прием на позаконазол таблетки с времето може да се повишат при някои пациенти. Причината за тази времева зависимост не е напълно изяснена.

## Разпределение

След прием на таблетката, позаконазол има среден привиден обем на разпределение от 394 литра (42%), като диапазонът, наблюдаван в проучванията със здрави доброволци, е 294-583 литра.

Позаконазол се свързва във висока степен с протеини (> 98%), предимно със серумен албумин.

## Биотрансформация

Позаконазол няма основни циркулиращи метаболити и е малко вероятно инхибиторите на CYP450 ензими да променят концентрациите му. От циркулиращите метаболити, повечето са глюкуронови конюгати на позаконазол, със съвсем малки количества наблюдавани оксидативни (CYP450 медиранни) метаболити. Екскретираните метаболити в урината и фецеса представляват приблизително 17% от приложената радиоизотопно маркирана доза.

## Елиминиране

След прием на таблетките, позаконазол се елиминира бавно със среден полуживот ( $t_{1/2}$ ) от 29 часа (диапазон от 26 до 31 часа) и със среден привиден клирънс в диапазон от 7,5 до 11 л/ч. След приложение на  $^{14}\text{C}$ -позаконазол, радиоактивността се открива главно във фецеса (77% от радиоизотопно маркираната доза), като главен компонент е основното съединение (66% от радиоизотопно маркираната доза). Бъбречният клирънс е второстепенен път на елиминиране с 14% от радиоизотопно маркираната доза, екскретирана в урината (<0,2% от радиоизотопно маркираната доза е основно съединение). Стационарно състояние на плазмената концентрация е постигнато на Ден 6 при прием на доза 300 mg (еднократно дневно след натоварваща доза два пъти дневно на Ден 1).

## Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на популационния фармакокинетичен модел, оценяващ фармакокинетиката на позаконазол, концентрациите на позаконазол в стационарно състояние са прогнозирани при пациенти, на които е прилаган позаконазол концентрат за инфузионен разтвор или таблетки 300 mg веднъж дневно, след доза два пъти дневно в Ден 1 за лечение на инвазивна аспергилоза и профилактика на инвазивни гъбични инфекции.

**Таблица 9.** Популационно прогнозирана медиана (10<sup>ия</sup> процентил, 90<sup>ия</sup> процентил) на плазмени концентрации на позаконазол в стационарно състояние при пациенти след приложение на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор или таблетки 300 mg веднъж дневно (два пъти дневно в Ден 1)

Схема	Популация	$C_{av}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Таблетка-(на гладно)	Профилактика	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Лечение на инвазивна аспергилоза	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Концентрат за инфузионен разтвор	Профилактика	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Лечение на инвазивна аспергилоза	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Популационният фармакокинетичен анализ на позаконазол при пациенти допуска, че расата, полът, бъбречното увреждане и заболяване (профилактика или лечение) не оказват клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката на позаконазол.

### *Деца (<18 години)*

Има ограничен (n=3) опит с позаконазол таблетки в педиатричната популация.

Направена е оценка на фармакокинетиката на позаконазол перорална суспензия при педиатрични

пациенти. След приложение на 800 mg дневно позаконазол перорална суспензия в разделени дози за лечение на инвазивни гъбични инфекции, средната най-ниска плазмена концентрация при 12 пациенти на възраст 8 - 17 години (776 ng/ml) е сходна с концентрацията при 194 пациенти от 18 до 64 годишна възраст (817 ng/ml). Липсват фармакокинетични данни при деца под 8-годишна възраст. В проучванията за профилактично приложение, средната концентрация ( $C_{av}$ ) в стационарно състояние на позаконазол при десет юноши (на възраст 13 – 17 години) е сходна с  $C_{av}$ , постигната при възрастни ( $\geq 18$ -годишна възраст).

#### *Пол*

Фармакокинетиката на позаконазол таблетки при мъже и жени е сходна.

#### *Старческа възраст*

Не са наблюдавани разлики в профила на безопасност между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с възрастта.  $C_{av}$  на позаконазол обикновено показва съпоставимост при млади пациенти и пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години); обаче,  $C_{av}$  се повишава с 11 % при много възрастните ( $\geq 80$  години). Ето защо се препоръчва много възрастните пациенти ( $\geq 80$  години) да бъдат внимателно проследявани за нежелани събития.

Фармакокинетиката на позаконазол таблетки е съпоставима при млади и при лица в старческа възраст ( $\geq 65$  години).

Фармакокинетичните разлики, основани на възрастта не се считат за клинично значими. Следователно не е необходима корекция на дозата.

#### *Раса*

Няма достатъчно данни при различни раси по отношение на позаконазол таблетки.

Има леко понижаване (16%) на AUC и  $C_{max}$  на позаконазол перорална суспензия при чернокожи участници в сравнение с участници от бялата раса. Все пак, профилът на безопасност на позаконазол при чернокожи участници и при участници от бялата раса е подобен.

#### *Тегло*

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с теглото. При пациенти  $> 120$  kg,  $C_{av}$  се понижава с 25 % и при пациенти  $< 50$  kg,  $C_{av}$  се повишава с 19 %.

Ето защо се препоръчва пациентите с тегло над 120 kg да бъдат стриктно наблюдавани за пробив на гъбични инфекции.

#### *Бъбречно увреждане*

След прилагане на единична доза позаконазол перорална суспензия не се наблюдава влияние на лекото и умереното бъбречно увреждане ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) върху фармакокинетиката на позаконазол; затова не е необходимо коригиране на дозата. При участници с бъбречно увреждане в тежка степен ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), AUC на позаконазол е силно променлива [ $> 96\%$  CV (коэффициент на вариация)] в сравнение с другите групи с бъбречно увреждане [ $< 40\%$  CV]. Все пак, тъй като позаконазол не се елиминира в значителна степен през бъбреците, не се очаква ефект на бъбречното увреждане в тежка степен върху фармакокинетиката на позаконазол и не се препоръчва коригиране на дозата. Позаконазол не се отстранява чрез хемодиализа.

Сходни препоръки се отнасят за позаконазол таблетки; въпреки това специално проучване с позаконазол таблетки не е провеждано.

#### *Чернодробно увреждане*

След единична перорална доза на 400 mg позаконазол перорална суспензия при пациенти с леко

(клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) или тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (по шест в група), средната AUC е 1,3 до 1,6 пъти по-голяма в сравнение с тази при участници с нормална чернодробна функция. Концентрациите на свободното вещество не са определени и не може да се изключи по-голямо повишаване на експозицията на свободен позаконазол в сравнение с наблюдаваното увеличение с 60 % в общата AUC. Елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$ ) се удължава в съответните групи от приблизително 27 часа до ~ 43 часа. При пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата, но е препоръчително да се подхожда с повишено внимание поради вероятността за повишаване на плазмената експозиция.

Сходни препоръки се отнасят за позаконазол таблетки; но все пак с позаконазол таблетки не е провеждано специално проучване.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Както и при другите азолови противогъбични средства, при проучвания за токсичност при многократно прилагане на позаконазол, се наблюдават ефекти, свързани с потискане на синтеза на стероидните хормони. Адено-потискащи ефекти се наблюдават при проучванията за токсичност при плъхове и кучета при експозиции, еднакви или по-големи от тези, наблюдавани при терапевтичните дози у хората.

Невронна фосфолипидоза се наблюдава при кучета, третирани с дози  $\geq 3$  месеца, при по-ниски системни експозиции от тези, наблюдавани при терапевтични дози у хора. Такива находки не се наблюдават при маймуни, третирани в продължение на една година. В изследвания за невротоксичност, провеждани в продължение на 12 месеца при кучета и маймуни, не са наблюдавани функционални ефекти върху централната или периферната нервна система при системни експозиции, по-големи от тези, постигнати терапевтично.

Белодробна фосфолипидоза, водеща до дилатация и обструкция на алвеолите, се наблюдава при двугодишно проучване при плъхове. Тези находки не са непременно показателни за потенциални функционални промени при хората.

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологично проучване за безопасност при многократно прилагане при маймуни при максимални плазмени концентрации 8,5 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани в терапевтични дози при хората. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологично проучване за безопасност при многократно приложение при плъхове, при системна експозиция 2,1 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) при плъхове и маймуни при системни експозиции 2,1 пъти и 8,5 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози при хора.

Проучвания върху репродуктивната способност, пери- и постнаталното развитие са провеждани при плъхове. При експозиции, по-ниски от тези, наблюдавани у хора при терапевтични дози, позаконазол причинява скелетни изменения и малформации, дистокия, увеличена продължителност на бременността, редуциран брой новородени в едно котило и намалена постнатална жизнеспособност. При зайци позаконазол е ембриотоксичен при експозиции, по-големи от тези, достигнати при терапевтични дози. Както се наблюдава при другите азолни противогъбични средства, тези ефекти върху репродуктивната способност вероятно се дължат на свързания с лечението ефект върху стероидогенезата.

Позаконазол не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* изследвания. Проучванията за канцерогенност не показват особен риск за хората.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

### Ядро на таблетката

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)  
Триетилцитрат (E1505)  
Ксилитол (E967)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Пропилгалат (E310)  
Целулоза, микрокристална (E460)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Натриев стеарилфумарат

### Обвивка на таблетката

Поли(винилов алкохол) частично хидролизиран  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Железен оксид, жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от непрозрачен, бял триплекс (PVC/PE/PVdC) и алуминий или перфориран блистер с единични дози, опаковани в картонени опаковки от 24 или 96 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/19/1379/001-004

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА**

## УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2019г

### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Позаконазол Accord 100 mg стомашно-устойчиви таблетки  
позаконазол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 100 mg позаконазол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

24 стомашно-устойчиви таблетки  
96 стомашно-устойчиви таблетки

24x1 стомашно-устойчиви таблетки  
96x1 стомашно-устойчиви таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Позаконазол перорална суспензия и таблетки НЕ са взаимозаменяеми.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Позаконазол Accord 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Позаконазол Accord 100 mg стомашно-устойчиви таблетки  
позаконазол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Позаконазол Accord 100 mg стомашно-устойчиви таблетки  
позаконазол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

### Позаконазол Accord 100 mg стомашно-устойчиви таблетки позаконазол (posaconazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Позаконазол Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Позаконазол Accord
3. Как да приемате Позаконазол Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Позаконазол Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Позаконазол Accord и за какво се използва

Позаконазол Accord съдържа лекарство, наречено позаконазол. Той принадлежи към група лекарства, наричани „противогъбични“. Прилага се за профилактика и лечение на множество различни гъбични инфекции.

Това лекарство действа като убива или спира развитието на някои видове гъбички, които могат да причинят инфекции.

Позаконазол Accord може да се използва при възрастни за лечение на следните гъбични инфекции:

- инфекции, причинени от гъбички от семейство Аспергилус;
- инфекции, причинени от гъбички от семейство Фузариум, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетома, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбичка, наречена Кокцидиоидес, които не са показали подобрение при лечение с едно или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено.

Това лекарство може да се използва също за предотвратяване развитието на гъбични инфекции при възрастни, които са с висок риск от развитие на гъбични инфекции, като:

- пациенти, чиято имунна система е потисната в резултат на химиотерапия за остра миелогенна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластични синдроми (МДС)
- пациенти, които са на имunosупресивно лечение с висока доза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Позаконазол Accord

### Не приемайте Позаконазол Accord

- ако сте алергични към позаконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, халофантрин, хинидин, лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, или статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин.
- ако наскоро сте започнали да приемате венетоклакс или Вашата доза венетоклакс е била бавно увеличена за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Позаконазол Accord, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Позаконазол Accord.

Вижте “Други лекарства и Позаконазол Accord” по-долу за повече информация, включително информация относно други лекарства, които могат да взаимодействат с Позаконазол Accord.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Позаконазол Accord

- ако някога сте имали алергична реакция към други противогъбични лекарства, като кетоконазол, флуконазол, итраконазол или вориконазол
- ако имате или сте имали проблеми с черния дроб. Може да се наложи да Ви се направят кръвни тестове докато приемате това лекарство
- ако развиете тежка диария или повръщане, тъй като тези състояния могат да намалят ефективността на това лекарство.
- ако имате нарушен сърдечен ритъм, отразен в електрокардиограма (ЕКГ), която показва проблем, наречен удължен QTc интервал
- ако имате отслабен сърдечен мускул или сърдечна недостатъчност
- ако имате много бавен сърдечен пулс
- ако имате смущения в сърдечния ритъм
- ако имате проблеми с нивата на калий, магнезий или калций в кръвта.
- ако приемате винкристин, винбластин и други “винка алкалоиди“ (лекарства, използвани за лечение на рак)
- приемате венетоклакс (лекарство, използвано за лечение на рак).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Позаконазол Accord.

Ако развиете тежка диария или повръщане докато приемате Позаконазол Accord, свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като тези състояния може да попречат на лекарството да действа правилно. За повече информация вижте точка 4.

### Деца

Позаконазол Accord не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст 17 години и по-малки).

### Други лекарства и Позаконазол Accord

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### Не приемайте Позаконазол Accord, ако приемате някое от следните лекарства:

- терфенадин (използван за лечение на алергии)
- астемизол (използван за лечение на алергии)
- цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
- пимозид (използван за лечение на симптоми на Турет и психични заболявания)
- халофантрин (използван за лечение на малария)
- хинидин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм).

Позаконазол Accord може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до много сериозни промени във Вашия сърдечен ритъм.

- всякакви лекарства, които съдържат ергоалкалоиди, като ерготамин или дихидроерготамин, използвани за лечение на мигрена. Позаконазол Accord може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта, което може да доведе до тежко понижаване на кръвоснабдяването към пръстите на ръцете или краката, и може да ги увреди.
- статини, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин, използвани за лечение на висок холестерол.
- венетоклакс, когато е използван при започване на лечение на вид рак, хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ).

Не приемайте Позаконазол Accord, ако някое от гореизброените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

#### Други лекарства

Вижте по-горе списъка с лекарства, които не трябва да вземате, докато приемате Позаконазол Accord. Освен горепосочените, съществуват и други лекарства, които носят риск за проблеми със сърдечния ритъм, като рискът може да се увеличи, ако тези лекарства се приемат заедно с Позаконазол Accord. Задължително уведомете Вашия лекар за всички лекарства, които вземате (по лекарско предписание или без рецепта).

Някои лекарства може да повишат риска от развитие на нежелани реакции към Позаконазол Accord като увеличават количеството на Позаконазол Accord в кръвта.

Следните лекарства може да понижат ефективността на Позаконазол Accord, като намаляват количеството на Позаконазол Accord в кръвта:

- рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече се лекувате с рифабутин, ще трябва да си направите изследване на кръвта и да следите за някои възможни нежелани реакции на рифабутин.
- някои лекарства, използвани за лечение или предотвратяване на гърчове като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон.
- ефавиренц и фозампренавир, които се използват за лечение на ХИВ инфекция.

Възможно е Позаконазол Accord да повиши риска от развитие на нежелани реакции към някои други лекарства като увеличи количеството на тези лекарства в кръвта. Тези лекарства включват:

- винкристин, винбластин и други винка алкалоиди (използвани при лечение на рак)
- венетоклакс (използван при лечение на рак)
- циклоспорин (използван по време на или след трансплантация)
- такролимус и сиролимус (използвани по време на или след трансплантация)
- рифабутин (използван при лечение на определени инфекции)
- лекарства, използвани при лечение на ХИВ, наречени протеазни инхибитори (включват лопинавир и атазанавир, които се приемат заедно с ритонавир)
- мидазолам, триазолам, алпразолам или други бензодиазепини (използвани като успокоителни или миорелаксанти)
- дилтиазем, верапамил, нифедипин, низолдипин или други калциеви антагонисти (използвани за лечение на високо кръвно налягане)
- дигоксин (използван при сърдечна недостатъчност)
- глипизид или други сулфонилурейни лекарства (използван за лечение на висока кръвна захар)
- *транс* ретиноева киселина (АТРА), също наричана третиноин (използвана за лечение на някои ракови заболявания на кръвта).

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Позаконазол Accord.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Позаконазол Accord.

Не приемайте Позаконазол Accord, ако сте бременна, освен ако лекарят не Ви е казал да го приемате.

Ако сте жена с детероден потенциал, използвайте ефективен метод за предпазване от забременяване, докато приемате това лекарство. Ако забременеете по време на терапията с Позаконазол Accord, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Недейте да кърмите, докато се лекувате с Позаконазол Accord, тъй като е възможно малки количества да преминат в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Може да почувствате замаяност, сънливост или зрението Ви да се замъгли, докато се лекувате с Позаконазол Accord, което може да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с инструменти или машини. Ако това се случи, не шофирайте, не използвайте никакви инструменти или машини, и се свържете с Вашия лекар.

### **Позаконазол Accord съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Позаконазол Accord**

Не заменяйте приема на позаконазол таблетки с позаконазол перорална суспензия, без преди това да сте говорили с Вашия лекар или фармацевт, тъй като това може да доведе до липса на ефикасност или повишен риск от нежелани реакции.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемате**

Обичайната доза е 300 mg (три таблетки по 100 mg) два пъти дневно през първия ден, а след това по 300 mg (три таблетки по 100 mg) веднъж дневно.

Продължителността на лечението може да зависи от вида инфекция, която имате и може да бъде индивидуално адаптирана за Вас от Вашия лекар. Недейте да коригирате сами Вашата доза или да промените схемата на лечение, преди да се консултирате с Вашия лекар.

### **Прием на лекарството**

- Погълчайте таблетката цяла, с вода.
- Не раздробявайте, не дъвчете, не чупете или не разтваряйте таблетката.
- Таблетките могат да се приемат със или без храна.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Позаконазол Accord**

Ако мислитете, че може да сте приели прекалено голяма доза Позаконазол Accord, незабавно се свържете с Вашия лекар или отидете в болницата.

### **Ако сте пропуснали да приемете Позаконазол Accord**

- Ако пропуснете доза, вземете я веднага щом си спомните.
- Все пак, ако приближава време за следващата доза, пропуснете забравената таблетка и следвайте обичайната схема на прием.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Сериозни нежелани реакции

**Уведомете веднага Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:**

- гадене или повръщане, диария
- признаци за проблеми с черния дроб, които включват пожълтяване на кожата или бялото на очите, необичайно тъмна урина или светли изпражнения, прилошаване без причина, стомашни проблеми, загуба на апетит или необичайна умора или слабост, кръвни тестове, които показват повишени нива на ензимите в черния дроб.
- алергична реакция

##### Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:

##### Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- кръвни изследвания, които показват промени в нивата на солите в кръвта – признаците включват чувство на обърканост или слабост
- нарушена чувствителност на кожата, като мравучкане, изтръпване, сърбеж, усещане за пълзене, боцкане или парене
- главоболие
- понижени нива на калий – отразени в кръвните изследвания
- понижени нива на магнезий – отразени в кръвните изследвания
- високо кръвно налягане
- загуба на апетит, болки в стомаха или разстроен стомах, отделяне на газове, сухота в устата, промени във вкусовете Ви възприятия
- киселини в стомаха (усещане за парене зад гръдната кост, което преминава към гърлото)
- ниски нива на „неутрофилите“, вид бели кръвни клетки (неутропения) – възможно е това да Ви направи по-податливи на инфекции и да се отрази в кръвните изследвания
- повишена температура
- чувство на слабост, замаяност, умора или сънливост
- обрив
- сърбеж
- запек
- ректален дискомфорт

##### Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- анемия – признаците включват главоболие, чувство на умора или замаяност, задух или преbledняване и кръвни изследвания, които показват ниско ниво на хемоглобин
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на тромбоцити (тромбоцитопения) – състояние, което може да причини кървене
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на „левкоцитите“, вид бели кръвни клетки (левкопения) – състояние, което може да Ви направи по-предразположени към инфекции
- повишен брой на „еозинофилите“, вид бели кръвни клетки (еозинофилия) – това може да се случи, ако имате възпаление
- възпаление на кръвоносните съдове
- проблеми със сърдечния ритъм
- припадъци (гърчове)
- увреждане на нервите (невропатия)

- отклонение в сърдечния ритъм – отразено в електрокардиограмата (ЕКГ), сърцебиене, забавен или ускорен сърдечен пулс, високо или ниско кръвно налягане
- ниско кръвно налягане
- възпаление на панкреаса (панкреатит) – това може да причини остра болка в стомаха
- притокът на кислород към далака е прекъснат (инфаркт на далака) - това може да причини остра болка в стомаха
- тежки бъбречни проблеми – признаците включват увеличено или намалено количество на отделената урина, промяна в обичайния цвят на урината
- кръвни изследвания, които показват високи нива на креатинин в кръвта
- кашлица, хълцане
- кръвене от носа
- остра внезапна болка в областта на гръдния кош при дишане (плеврална болка)
- подуване на лимфните възли (лимфаденопатия)
- намалена чувствителност, особено на кожата
- тремор
- високи или ниски нива на кръвна захар
- замъглено зрение, чувствителност към светлина
- косопад (алопеция)
- язви в устата
- треперене, чувство за общо неразположение
- болка, болка в гърба или врата, болка в ръцете или краката
- задържане на течности (оток)
- менструални проблеми (необичайно вагинално кръвене)
- нарушен сън (безсъние)
- пълно или частично нарушение на говора
- подуване на устата
- необичайни сънища или трудност при заспиване и поддържане на съня
- проблеми с координацията или равновесието
- възпаление на лигавицата
- запушен нос
- затруднено дишане
- дискомфорт в гърдите
- чувство на подуване
- умерено до силно гадене, повръщане, спазми и диария, обикновено причинени от вирус, стомашна болка
- оригване
- чувство на паника
- възпаление или болка на мястото на инжектиране

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- пневмония – признаците включват задух и хракчи с променен цвят
- високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белия дроб (белодробна хипертония), което може сериозно да увреди белия дроб и сърцето
- нарушения на кръвта, такива като променено кръвосъсирване, удължено време на кръвосъсирване
- тежки алергични реакции, включително обширен обрив с мехури и лющене на кожата
- психични проблеми, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- припадане
- затруднено мислене или говор, неволеви резки движения, особено на ръцете, които не можете да контролирате
- инсулт – признаците включват болка, слабост, скованост или изтръпване в крайниците
- поява на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
- сърдечна недостатъчност или инфаркт, което може да доведе до прекъсване на сърдечната дейност и смърт, нарушения на сърдечния ритъм, внезапна смърт



- кръвни съсиреци в крайниците (дълбока венозна тромбоза) – признаците включват силна болка или отичане на краката
- кръвни съсиреци в белия дроб (белодробна емболия) – признаците включват задух или болка при дишане
- кръвоизлив в стомаха или в червата – признаците включват повръщане на кръв или кръв в изпражненията
- запушване на червата (чревна обструкция), особено в последния отдел на тънките черва. Запушването ще попречи съдържанието в червата да премине в долната им част – признаците включват усещане на подуване, повръщане, тежък запек, загуба на апетит и спазми
- „хемолитичен уремичен синдром“ - състояние, което се характеризира с разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) със или без бъбречна недостатъчност
- „панцитопения“ - намаляване на всички видове кръвни клетки под нормата (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), отразена в кръвните изследвания
- големи пурпурни петна по кожата (тромботична тромбоцитопенична пурпура)
- подуване на лицето или езика
- депресия
- двойно виждане
- болка в гърдите
- нарушена функция на надбъбречните жлези – това може да причини слабост, умора, загуба на апетит, промяна в цвета на кожата
- нарушена функция на хипофизата - това може да намали нивата на някои хормони в кръвта, което да се отрази на функцията на мъжките и женските полови органи
- проблеми със слуха
- псевдоалдостеронизъм, който води до високо кръвно налягане с ниски нива на калий (открива се в кръвни изследвания)

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- някои пациенти съобщават също за чувство на обърканост след прием на Позаконазол Accord.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Позаконазол Accord**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Позаконазол Accord**

- Активното вещество е позаконазол. Всяка таблетка съдържа 100 mg позаконазол.
- Другите съставки са: съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1: 1), триетилцитрат (E1505), ксилитол (E967), хидроксипропилцелулоза (E463), пропилгалат (E310), целулоза микрокристална (E460), силициев диоксид, колоиден безводен, кроскармелоза натрий, натриев стеарилфумарат, поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол, талк (E553b), жълт железен оксид (E172).

### **Как изглежда Позаконазол Accord и какво съдържа опаковката**

Позаконазол Accord е стомашно-устойчива, жълта обвита таблетка, с форма на капсула, с дължина приблизително 17,5 mm и ширина 6,7 mm и с вдлъбнато релефно означение „100P“ от едната страна и гладка от другата; предлага се в блистер или перфориран блистер с единични дози, опаковани в картонена опаковка от 24 или 96 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

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

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

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

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>