

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Posaconazole Accord 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg pozakonazol tartalmaz gyomornedv-ellenálló tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló tabletta

Sárga bevonatú, kapszula formájú, körülbelül 17,5 mm hosszúságú és 6,7 mm szélességű tabletta, egyik oldalán „100P” mélynyomású jelzéssel ellátva, másik oldalán jelzés nélkül.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Posaconazole Accord a következő gombafertőzések kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Invazív aspergillosis;
- Fusariosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re rezisztens, illetve akik az amfotericin B-t nem tolerálják;
- Chromoblastomycosis és mycetoma, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége itraconazolra rezisztens, illetve akik az itraconazol nem tolerálják;
- Coccidioidomycosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re, itraconazolra vagy flukonazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;

Rezisztencia akkor állapítható meg, ha a terápiás dózisban legalább 7 napon át adott hatásos antifungális kezelés mellett a fertőzés rosszabbodik, vagy nem javul.

A Posaconazole Accord javallott továbbá invazív gombafertőzések megelőzésére a következő betegeknek:

- Olyan betegeknek, akik akut myeloid leukaemia (AML) vagy myelodysplasiás szindróma (MDS) miatt remisszió-indukció kemoterápiában részesülnek, mely várhatóan elhúzódó neutropeniához vezet, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata;
- Haemopoeticus őssejt-transzplantációban (HSCT) részesült betegeknek, akik graft versus host reakció miatt nagy dózisú immunszuppresszív kezelést kapnak, és akiknél az invazív gombafertőzés kialakulásának nagy a kockázata.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan orvosnak kell megkezdenie, aki jártas a gombafertőzések kezelésében, illetve azon nagy kockázatú betegek szupportív terápiájában, akiknek a pozakonazol profilaktikus célból javallt.

#### **A Posaconazole Accord tabletta és a pozakonazol belsőleges szuszpenzió nem helyettesíthető egymással**

A tabletta és a belsőleges szuszpenzió nem helyettesíthető egymással, mert a két gyógyszerforma adásának gyakorisága, étkezésektől függő bevétele és elért plazmakoncentrációja különbözik. Ezért mindegyik gyógyszerformánál a specifikus adagolási javaslatot kell követni.

#### Adagolás

A pozakonazol 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió és 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz gyógyszerformában is elérhető. A pozakonazol belsőleges szuszpenzió helyett a pozakonazol tabletta a választandó gyógyszerforma a plazmakoncentráció optimalizálásához és általában a magasabb plazma gyógyszerexpozíció biztosításához.

A javasolt adagolást az 1. táblázat tartalmazza.

**1. táblázat:** Javasolt dózis indikációk szerint

<b>Javallat</b>	<b>Dózis és kezelési időtartam</b> (lásd 5.2 pont).
Invazív aspergillosis kezelése	A telítő adag 300 mg (három darab 100 mg-os tablettát vagy 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz) naponta kétszer az első napon, ezt követően 300 mg (három darab 100 mg-os tablettát vagy 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz) naponta egyszer. A tablettát minden adagja bevehető étkezéstől függetlenül. A kezelés javasolt teljes időtartama 6 – 12 hét. Lehet váltani az intravénás és az orális alkalmazás között, amennyiben ez klinikailag indokolt.
Rezisztens invazív gombafertőzés (IGF)/az első vonalbeli kezelésre intoleráns IGF-es betegek	A telítő adag 300 mg (három db 100 mg-os tablettát) naponta kétszer az első napon, ezt követően 300 mg (három db 100 mg-os tablettát) naponta egyszer. Minden adag bevehető étkezéstől függetlenül. A kezelés időtartama az alapbetegség súlyosságától, az immunszuppresszióból való felépüléstől és a klinikai választól függ.
Invazív gombafertőzés megelőzése	A telítő adag 300 mg (három db 100 mg-os tablettát) naponta kétszer az első napon, ezt követően 300 mg (három db 100 mg-os tablettát) naponta egyszer. Minden adag bevehető étkezéstől függetlenül. A kezelés időtartama a neutropeniából, illetve az immunszuppresszióból való felépüléstől függ. Akut myeloid leukaemiás vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében a Posaconazole Accord profilaktikus alkalmazását több nappal a neutropenia feltételezett kialakulását megelőzően meg kell kezdeni, és a neutrofilszám $\text{mm}^3$ -enként 500 sejt fölé való emelkedését követő további 7 napig folytatni.

Különleges betegcsoportok*Károsodott veseműködés*

A károsodott veseműködés a pozakonazol farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja, a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

*Károsodott májműködés*

A májkárosodás (beleértve a krónikus májbetegség Child-Pugh C stádiumát is) pozakonazol farmakokinetikájára gyakorolt hatására vonatkozó, korlátozott adatok a normál májműködésű betegeknél mérthez képest emelkedett plazmaexpozíciót mutatnak, ez azonban nem indokolja a dózismódosítás szükségességét (lásd 4.4 és 5.2 pont). A magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság javasolt.

*Gyermekek és serdülők*

A pozakonazol biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem lehet ajánlást tenni.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Posaconazole Accord étellel vagy anélkül egyaránt bevehető (lásd 5.2 pont). A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, nem szabad összetörni, szétrágni vagy szétörni.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadás ergot alkaloidokkal (lásd 4.5 pont).

Együttadás a CYP3A4-szubsztrátokhoz tartozó terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddel, pimoziddal,

halofantrinnal vagy kinidinnel, mivel az együttadás e gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedését eredményezheti, és QTc-megnyúláshoz, valamint ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Együttadás a HMG-KoA-reduktáz-inhibitor szimvasztatinnal, lovasztatinnal és atorvasztatinnal (lásd a 4.5 pont).

Együttadás venetoklaxszal miközben folyamatban van a venetoklax-kezelés megkezdése vagy a venetoklax dózisének titrálása krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Túlérzékenység

A pozakonazol és az egyéb azoltípusú antifungális szerek közötti keresztérzékenységre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Elővigyázatosság szükséges, ha a pozakonazol olyan betegeknél rendelik, akik túlérzékenyek más azolszármazékokra.

##### Májtoxicitás

Májreakciókról (pl. enyhe vagy közepes fokú emelkedés az ALAT, ASAT, alkalikus foszfatáz, összbilirubin szintjében és/vagy klinikailag megnyilvánuló hepatitis) számoltak be a pozakonazol-kezelés alatt. Az emelkedett májfunkciós értékek a kezelés leállítását követően általában normalizálódtak, és néhány esetben ez a kezelés megszakítása nélkül is bekövetkezett. Ritkán súlyosabb májreakciókat jelentettek, melyek kimenetele halálos volt. A pozakonazol májkárosodásban szenvedő betegeknél a korlátozott klinikai tapasztalat és annak lehetősége miatt, hogy ezeknél a betegeknél a pozakonazol plazmaszintek emelkedettek lehetnek, csak elővigyázatossággal alkalmazható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

##### A májfunkció monitorozása

A májfunkciós eredményeket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és annak ideje alatt ki kell értékelni. Azokat a betegeket, akiknél a pozakonazol-kezelés alatt kóros májfunkciós eredmények jelentkeznek, rutinszerűen monitorozni kell a súlyosabb májkárosodás kialakulásának észlelése érdekében. A betegek kezelésének magában kell foglalnia a májfunkció laboratóriumi értékelését (különösen a májfunkciós értékeket és a bilirubint). Meg kell fontolni a pozakonazol leállítását, ha a klinikai jelek és tünetek májbetegség kialakulására utalnak.

##### QTc-megnyúlás

Néhány azolszármazékkal kapcsolatban a QTc-intervallum megnyúlását észlelték. A pozakonazol tilos együtt adni olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (lásd 4.3 és 4.5 pont). A pozakonazol csak körültekintéssel alkalmazható a következő proaritmias állapotok esetén:

- veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás;
- cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség fennállása esetén;
- sinus bradycardia;
- fennálló szimptomás ritmuszavarok;
- egyidejűleg adott olyan gyógyszerek, amelyek ismertén megnyújtják a QTc-intervallumot (a 4.3 pontban említetteken túl).

Az elektrolitzavarokat, különösen a kálium-, magnézium- vagy kalciumszintet érintő eltéréseket, a pozakonazol-kezelés előtt és annak ideje alatt monitorozni, és szükség szerint korrigálni kell.

##### Gyógyszerkölcsonhatások

A pozakonazol a CYP3A4 inhibitora, és kizárólag bizonyos körülmények fennállása esetén alkalmazható a CYP3A4 által metabolizált más gyógyszerekkel folytatott kezelés idején (lásd a 4.5 pont).

##### Midazolám és egyéb benzodiazepinek

Az elnyújtott sedatio és a lehetséges légzésdepresszió kockázata miatt a pozakonazol csak akkor adható együtt bármelyik, a CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám), ha az valóban szükséges. A CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek dózismódosítása megfontolandó (lásd 4.5 pont).

##### Vinkrisztin-toxicitás

Az azol típusú antifungális szerek – beleértve a pozakonazol is – vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását

neurotoxicitással és egyéb súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe, beleértve a görcsrohamokat, a perifériás neuropathiát, a nem megfelelő antidiuretikus hormon szekréció szindrómát és a paralyticus ileust is. Az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazol is – olyan, vinka alkaloidokat – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

#### Venetoklax toxicitás

Erős CYP3A4-inhibitorok – beleértve a pozakonazol is – venetoklaxszal (egy CYP3A4 szubsztrát) történő együttes alkalmazása növelheti a venetoklax alkalmazásával összefüggő toxicitások, beleértve a tumorlízis-szindróma (TLS) és a neutropenia kockázatát is (lásd 4.3 és 4.5 pont). Részletes információk a venetoklax alkalmazási előírásában találhatóak.

Rifamicin antibakteriális szerek (rifampicin, rifabutin), bizonyos antikonvulzánsok (fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, primidon) és efavirenz

Kombinációban a pozakonazol koncentrációja jelentősen csökkenhet; ezért a pozakonazzal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (lásd 4.5 pont).

#### Plazmaexpozíció

A pozakonazol tabletták alkalmazását követő plazmakoncentrációk általában magasabbak, mint a belsőleges szuszpenziókkal elért koncentrációk. A pozakonazol tabletták alkalmazását követő pozakonazol plazmakoncentrációk egyes betegeknél egy idő után emelkedhetnek (lásd 5.2 pont).

#### Emésztőrendszeri működészavar

Farmakokinetikai adatok csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre a súlyos emésztőrendszeri működészavarban (mint pl. súlyos hasmenés) szenvedő betegek esetében. A súlyos hasmenéstől, illetve hányástól szenvedő betegeket az áttöréssel járó gombafertőzés veszélye miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani.

#### Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Más gyógyszerek hatása a pozakonazolra

A pozakonazol UDP-glükuronidáción keresztül metabolizálódik (2. fázisú enzimek), és szubsztrátja a P-glikoproteinen (P-gp) keresztül történő kiáramlásnak *in vitro*. Ezért az ezen eliminációs utakat gátló (pl. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin stb.) vagy indukáló szerek (pl. rifampicin, rifabutin, bizonyos antikonvulzánsok stb.) növelhetik, illetve csökkenthetik a pozakonazol plazmakoncentrációit.

#### *Rifabutin*

A rifabutin (300 mg naponta egyszer) a pozakonazol  $C_{max}$ -értékét (maximális plazmakoncentráció) 57%-ra és AUC-értékét (a plazmakoncentráció – idő görbe alatti terület) 51%-ra csökkentette. A pozakonazol és a rifabutin, valamint hasonló induktorok (pl. rifampicin) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot. A pozakonazol hatását a rifabutin plazmaszintjeire lásd alább.

#### *Efavirenz*

Az efavirenz (400 mg naponta egyszer) a pozakonazol  $C_{max}$ -értékét 45%-kal és AUC-értékét 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és az efavirenz együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

#### *Foszamprenavir*

Pozakonazol és foszamprenavir együttes alkalmazása a pozakonazol plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Amennyiben együttes alkalmazás szükséges, az áttöréssel járó gombafertőzések gondos monitorozása javasolt. A foszamprenavir ismételt adagolása (naponta kétszer 700 mg

10 napon át) a pozakonazol (200 mg egyszer az 1. napon, 200 mg kétszer a 2. napon, aztán naponta kétszer 400 mg 8 napon át)  $C_{max}$ -értékét 21%-kal és AUC-értékét 23%-kal csökkentette. Nem ismert a pozakonazol foszamprenavir szintjére gyakorolt hatása, amikor a foszamprenavirt ritonavirrel együtt adják.

#### *Fenitoin*

Fenitoin (200 mg naponta egyszer) a pozakonazol  $C_{max}$ -értékét 41%-kal és AUC-értékét 50%-kal csökkentette. A pozakonazol és a fenitoin vagy hasonló induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, primidon) együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot.

#### *H<sub>2</sub>-receptor-antagonisták és protonpumpa-inhibitorok*

A pozakonazol tablettá antacidumokkal, H<sub>2</sub>-receptor-antagonistákkal, illetve protonpumpa gátlókkal történő együttadásakor nem észleltek klinikailag releváns hatásokat. A pozakonazol tablettá dózismódosítására nincs szükség a pozakonazol tablettá antacidumokkal, H<sub>2</sub>-receptor-antagonistákkal, illetve protonpumpa gátlókkal történő együttadásakor.

#### A pozakonazol hatásai más gyógyszerekre

A pozakonazol a CYP3A4 hatásos inhibitora. A pozakonazolnak CYP3A4-szubsztráttal való együttadása a CYP3A4-szubsztrát expozíció nagyfokú növekedését eredményezheti, amit a takrolimuszra, szirolimuszra, atazanavirra és midazolámra kifejtett hatása szemléltet az alábbiakban. Elővigyázatosság ajánlott a pozakonazolnak az intravénásan adagolt CYP3A4-szubsztráttal való együttadásakor, továbbá a CYP3A4-szubsztrát adagjának csökkentésére is szükség lehet. Amennyiben a pozakonazolt olyan CYP3A4-szubsztráttal adják együtt, amelyet szájon át adagolnak, és amely esetében a plazmakoncentráció megemelkedése elfogadhatatlan mellékhatásokkal járhat, a CYP3A4-szubsztrát plazmakoncentrációját és/vagy a mellékhatásokat szorosan monitorozni, és az adagot szükség szerint módosítani kell. Számos interakciós vizsgálatot végeztek egészséges önkénteseken, akikben magasabb a pozakonazol expozíciója, szemben a hasonló adaggal kezelt betegekénél. A pozakonazolnak a CYP3A4-szubsztrátra kifejtett hatása betegek esetében valamivel alacsonyabb lehet annál, mint amit egészséges önkénteseken figyeltek meg, és ez a hatás a betegek közötti eltérő pozakonazol-expozíciónak köszönhetően várhatóan eltérő lesz a betegek között. Egy betegen belül is eltérő lehet a pozakonazzal való együttes alkalmazásnak a CYP3A4-szubsztrát plazmaszintjére gyakorolt hatása.

#### *Terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimoizid, halofantrin és kinidin (CYP3A4-szubsztrátok)*

A pozakonazol és a terfenadin, asztemizol, ciszaprid, pimoizid, halofantrin vagy kinidin együttadása ellenjavallt. Az együttadás fokozhatja ezen gyógyszerek plazmakoncentrációit, ami QTc-megnyúláshoz és ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont).

#### *Ergot alkaloidok*

A pozakonazol emelheti az ergot alkaloidok (ergotamin és dihidroergotamin) plazmakoncentrációit, ami ergotizmushoz vezethet. A pozakonazol és az ergot alkaloidok együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### *CYP3A4 által metabolizált HMG-KoA-reduktáz-inhibitorok (pl. szimvasztatin, lovasztatin és atorvasztatin)*

A pozakonazol jelentősen növelheti azoknak a HMG-KoA-reduktázinhibitoroknak a plazmaszintjét, amelyeket a CYP3A4 metabolizál. Ezen HMG-KoA-reduktázinhibitorokkal történő kezelést abba kell hagyni a pozakonazol-kezelés idején, mivel az emelkedett plazmaszinteket rhabdomyolississal hozták összefüggésbe (lásd 4.3 pont).

#### *Vinka alkaloidok*

A vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) többsége a CYP3A4 szubsztrátja. Az azol típusú antifungális szerek, beleértve a pozakonazolt is, vinkrisztinnel történő együttes alkalmazását súlyos mellékhatásokkal hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont). A pozakonazol emelheti a vinka alkaloidok plazmakoncentrációit, ami neurotoxicitást és egyéb súlyos mellékhatásokat okozhat. Ezért az azol típusú antifungális szereket – beleértve a pozakonazolt is – olyan, vinka alkaloidot – köztük vinkrisztint is – kapó betegek számára kell fenntartani, akiknél nincs alternatív antifungális kezelési lehetőség.

#### *Rifabutin*

A pozakonazol a rifabutin  $C_{max}$ -értékét 31%-kal és AUC-értékét 72%-kal emelte. A pozakonazol és rifabutin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a kockázatot (a rifabutin hatását a pozakonazol plazmaszintjeire lásd előbb). Ezen gyógyszerek együttadása esetén a teljes vérkép és az emelkedett rifabutin-szintekkel összefüggő mellékhatások (pl. uveitis) gondos monitorozása javasolt.

#### *Szirolimusz*

Az ismételt dózisú pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer, 16 napon át) a szirolimusz (2 mg egy dózisban)  $C_{max}$ - és AUC-értékét átlagosan 6,7, illetve 8,9-szeresére (tartomány: 3,1-szerestől 17,5-szeresig) emelte egészséges egyéneknél. A pozakonazol szirolimuszra kifejtett hatása a betegekben nem ismert, de a pozakonazol expozíciójának variabilitása miatt a betegekben változékonyság várható. Nem ajánlott a pozakonazol szirolimuszsal való együttes alkalmazása, és ezt, amikor csak lehetséges, el kell kerülni. Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a pozakonazol-kezelés elkezdésekor a szirolimusz adagjának nagymértékű csökkentése javasolt, és nagyon gyakran ellenőrizni kell a szirolimusz minimális koncentrációját a teljes vérben. Meg kell határozni a szirolimusz koncentrációját a pozakonazzal történő kezelés elkezdésekor, az

együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a szirolimusz adagját ennek megfelelően módosítani kell. Megjegyzendő, hogy pozakonazollal történő együttes alkalmazáskor a szirolimusz minimális koncentrációja és AUC-je közötti kapcsolat megváltozik. Ennek eredményeképp a terápiás értékhatárok közé eső minimális szirolimusz-koncentrációk szubterápiás szinteket eredményezhetnek. Ezért a szokásos terápiás tartomány felső felébe eső minimális koncentrációkat kell megcélozni, és gondosan figyelni kell a klinikai jeleket és tüneteket, laboratóriumi paramétereket és szövethiopsziákat.

#### *Ciklosporin*

Stabil ciklosporin-dózist kapó szívtranszplantált betegeknél a naponta egyszer 200 mg-os dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió olyan mértékben emelte a ciklosporin-koncentrációkat, ami dóziscsökkentést tett szükségessé. Klinikai hatásossági vizsgálatok során emelkedett ciklosporin-szintek következtében kialakult súlyos mellékhatásokkal járó eseteket, köztük nephrotoxicitást és egy esetben halálos kimenetelű leukoencephalopathiát jelentettek. A ciklosporin-kezelésben részesülő betegek esetében a pozakonazol-kezelés megkezdésekor a ciklosporin adagját csökkenteni kell (pl. az aktuális adag háromnegyedére). Ezt követően a ciklosporin vérszintjét gondosan monitorozni kell a pozakonazollal történő együttes alkalmazás idején, valamint a pozakonazol-kezelés leállításakor, és a ciklosporin dózisát szükség szerint kell változtatni.

#### *Takrolimusz*

A pozakonazol a takrolimusz (0,05 mg/ttkg egyszeri dózisban)  $C_{max}$ -értékét 121%-kal és AUC-értékét 358%-kal emelte. A klinikai hatásossági vizsgálatok során kórházi felvételt és/vagy a pozakonazol leállítását szükségessé tevő, klinikailag jelentős kölcsönhatásokat észleltek. A pozakonazol-kezelés elkezdésekor már takrolimuszt kapó betegeknél a takrolimusz dózisának csökkentése javasolt (pl. az aktuális dózis kb. egyharmadára). A takrolimusz vérszintjét ezután gondosan monitorozni kell a pozakonazollal történő együttes alkalmazás idején, valamint a pozakonazol-kezelés leállításakor, és a takrolimusz dózisát szükség szerint kell változtatni.

#### *HIV-proteázin-hibitorok*

Mivel a HIV-proteázinhibitorok a CYP3A4-szubsztrátjai, a pozakonazol várhatóan emeli ezen retrovírus elleni készítmények plazmaszintjét. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir (300 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknél történő egyidejű alkalmazását követően az atazanavir  $C_{max}$ -értéke átlagosan 2,6-szeresével és AUC-értéke átlagosan 3,7-szeresével (tartomány: 1,2-szerestől 26-szorosig) emelkedett. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer) és atazanavir (300 mg naponta egyszer), valamint ritonavir (100 mg naponta egyszer) 7 napon át egészséges egyéneknek történő egyidejű adását követően az atazanavir  $C_{max}$ -értéke átlagosan 1,5-szeresével és AUC-értéke átlagosan 2,5-szeresével (tartomány: 0,9-szerestől 4,1-szeresig) emelkedett. A pozakonazolnak az atazanavir-terápiához vagy atazanavir- és ritonavir-terápiához történő hozzáadása a plazma bilirubinszintjének emelkedésével járt együtt. Pozakonazollal történő egyidejű alkalmazáskor javasolt a retrovírus elleni készítmények – melyek a CYP3A4-szubsztrátjai – mellékhatásainak és toxicitásának gyakori monitorozása.

#### *Midazolám és egyéb CYP3A4 által metabolizált benzodiazepinek*

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta egyszer 10 napon át) 83%-kal emelte az intravénásan adott midazolám (0,05 mg/ttkg) expozícióját (AUC) egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban. Egy másik, egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az ismételt dózisú, pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg naponta kétszer 7 napon át) az intravénásan adott midazolám (0,4 mg egyszeri dózisban)  $C_{max}$ -értékét átlagosan 1,3-szeresével és AUC-értékét átlagosan 4,6-szeresével (tartomány: 1,7-szerestől 6,4-szeresig) emelte. A 7 napon át napi kétszer 400 mg dózisban adagolt pozakonazol belsőleges szuszpenzió az intravénásan adott midazolám  $C_{max}$ -értékét 1,6-szeresével és AUC-értékét 6,2-szeresével (tartomány: 1,6-szerestől 7,6-szeresig) emelte. A pozakonazol mindkét dózisa a szájon át adott midazolám (2 mg egyszeri *per os* dózis)  $C_{max}$ -értékét 2,2-szeresével és AUC-értékét 4,5-szeresével emelte. Ezen kívül egyidejű adagolás idején a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg vagy 400 mg) körülbelül 3-4 órától mintegy 8-10 órára nyújtotta meg a midazolám átlagos terminális felezési idejét.

Amikor pozakonazolt valamilyen, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám) adják együtt, a szedáció megnyúlásának kockázata miatt javasolt a dózis módosításának a mérlegelése.

#### *CYP3A4-en keresztül metabolizálódó kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)*

A kalciumcsatorna-blokkolókkal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás gyakori monitorozása javasolt pozakonazol egyidejű alkalmazása során. Szükség lehet a kalciumcsatorna-blokkoló dózisának módosítására.

#### *Digoxin*

Más azolszármazékok alkalmazását összefüggésbe hozták a digoxin-szintek emelkedésével. Tehát a pozakonazol emelheti a digoxin plazmakoncentrációját, ezért a digoxin-szinteket a pozakonazol-kezelés elkezdésekor és leállításakor monitorozni kell.

### *Szulfonilureák*

A glükózkoncentráció csökkent néhány egészséges önkéntesnél, ha a glipizidet együtt adták pozakonazzal. Diabetesek betegeknél glükózkoncentráció monitorozása javasolt.

### **All-transz retinsav (all-trans retinoic acid, ATRA) vagy tretinoin**

Mivel az ATRA a hepaticus CYP450 enzimeken, főleg a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik, együttes alkalmazása a pozakonazzal – amely egy erős CYP3A4-inhibitor - fokozott toxicitást (különösen hypercalcaemiát) eredményező, emelkedett tretinoin-expozícióhoz vezethet. Monitorozni kell a szérumkalcium-szinteket, és amennyiben szükséges, a tretinoin adagjának megfelelő módosítását fontolóra kell venni a pozakonazzal történő kezelés ideje alatt, valamint a kezelést követő napok során.

### *Venetoklax*

Az önmagában alkalmazott 400 mg venetoklaxhoz képest a 300 mg pozakonazol - amely egy erős CYP3A inhibitor - 50 mg és 100 mg venetoklaxszal történő együttes alkalmazása 7 napon át, 12 betegnél a venetoklax  $C_{max}$ -értékét 50 mg venetoklax esetén 1,6-szorosára, és 100 mg venetoklax esetén 1,9-szeresére, az AUC-értékét pedig 50 mg venetoklax esetén 1,9-szeresére, és 100 mg venetoklax esetén 2,4-szeresére növelte (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Lásd a venetoklax alkalmazási előírását.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A pozakonazol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatosan nem áll rendelkezésre elegendő információ. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális kockázat nem ismert.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. A pozakonazol nem alkalmazható a terhesség alatt, hacsak az anyai előny nem múlja felül egyértelműen a lehetséges magzati kockázatot.

### Szoptatás

A pozakonazol kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). A pozakonazol emberi anyatejbe való kiválasztódását nem vizsgálták. A szoptatást a pozakonazol-kezelés kezdetekor abba kell hagyni.

### Termékenység

A pozakonazolnak legfeljebb 180 mg/ttkg-ig (mely 300 mg-os tablettá adagolása mellett, a betegeknél mért dinamikus egyensúlyi (steady state) plazmakoncentráció 3,4-szeresének felel meg) nem volt hatása a hím patkányok termékenységére, illetve legfeljebb 45 mg/ttkg-ig (mely 300 mg-os tablettá adagolása mellett, a betegeknél mért dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 2,6-szeresének felel meg) a nőstény patkányok termékenységére. A pozakonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásának felméréséhez nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Tekintettel arra, hogy a pozakonazol alkalmazásakor jelentettek olyan mellékhatásokat (pl. szédülés, aluszékonyság, stb.), melyek potenciálisan befolyásolhatják a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését, ezért elővigyázatosság szükséges.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági adatok főként a belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatokból származnak.

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió biztonságosságát a klinikai vizsgálatokba bevont több mint 2400 beteg és egészséges önkéntes esetében, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján értékelték. A leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások közé tartozik a hányinger, a hányás, a hasmenés, a



láz és az emelkedett bilirubinszint.

#### *Pozakonazol tabletta*

A pozakonazol tabletta biztonságosságát 104 egészséges önkéntes és 230 beteg bevonásával értékelték egy, gomba elleni profilaxist célzó klinikai vizsgálatban.

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz és a pozakonazol tabletta biztonságosságát 288 beteg bevonásával értékelték egy aspergillost célzó klinikai vizsgálatban, amelyben 161 beteg kapta a koncentrátum oldatos infúzióhoz és 127 beteg kapta a tabletta gyógyszerformát.

A tabletta gyógyszerformát csak AML-ben és MDS-ben szenvedő betegeknél vizsgálták, valamint HSCT után már kialakult graft versus host betegség (GVHD), illetve kialakulásának kockázata esetén.

A tabletta gyógyszerforma esetén az expozíció maximális időtartama rövidebb volt, mint a belsőleges oldat esetén. A tabletta gyógyszerforma hatására kialakult plazmaexpozíció magasabb volt a belsőleges szuszpenzióval megfigyeltnél.

A pozakonazol tabletta biztonságosságát 230, kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatba bevont betegen értékelték. Gomba elleni profilaxisként pozakonazol tablettát kapó betegeket vontak be a tabletta összehasonlítás nélküli farmakokinetikai és biztonságossági vizsgálatába. A legyengült immunrendszerű betegek a következő alapbetegségekben szenvedtek: malignus haematológiai betegség, kemoterápiát követő neutropenia, GVHD, HSCT utáni állapot. A pozakonazol-kezelés adásának átlagos időtartama 28 nap volt. Húsz beteg kapott 200 mg-os napi adagot és 210 beteg kapott 300 mg-os napi adagot (minden egyes kohorszban, az első napon történt napi kétszeri adagolást követően).

A pozakonazol tabletta és koncentrátum oldatos infúzióhoz biztonságosságát egy, az invazív aspergillost kezelést célzó kontrollos vizsgálatban is tanulmányozták. Az invazív aspergillost-kezelés maximális időtartama a belsőleges szuszpenzióval vizsgáltéhoz hasonló volt mentő („salvage”) kezelés esetében, és hosszabb volt a tabletta vagy a koncentrátum oldatos infúzióhoz profilaktikus alkalmazása esetében vizsgálatnál.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási gyakoriság szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**2. táblázat** Mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek\*

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	neutropenia
Nem gyakori:	thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, eosinophilia, lymphadenopathia, lépinfarktus
Ritka:	haemolyticus uraemiás szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, véralvadási zavar, haemorrhagia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	allergiás reakció
Ritka:	túlérzékenységi reakció
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Ritka:	mellékvese-elégtelenség, csökkent szérumgonadotropin, pseudoaldosteronismus
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	elektrolitegyensúly-zavar, anorexia étvágycsökkenés, hypokalaemia, hypomagnesaemia
Nem gyakori:	hyperglykaemia, hypoglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	

Nem gyakori:	szokatlan álmok, zavartság, alvászavar
Ritka:	pszichés zavarok, depresszió
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	paraesthesia, szédülés, aluszékonyság, fejfájás, dysgeusia
Nem gyakori:	konvulziók, neuropathia, hypaesthesia, tremor, aphasia, insomnia
Ritka:	cerebrovascularis történés, encephalopathia, perifériás neuropathia, ájulás
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori:	homályos látás, photophobia, csökkent látásélesség
Ritka:	diplopia, scotoma
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Ritka:	halláskárosodás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori:	hosszú QT szindróma <sup>§</sup> , kóros elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitatio, bradycardia, supraventricularis extrasystolia, tachycardia
Ritka:	torsade de pointes, hirtelen halál, kamrai tachycardia, keringés- és légzésleállás, szívelégtelenség, myocardialis infarctus
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	hypertonia
Nem gyakori:	hypotensio, vasculitis
Ritka:	tüdőembólia, mélyvénás trombózis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	köhögés, epistaxis, csuklás, orrdugulás, mellhártyafájdalom, tachypnoe
Ritka:	pulmonalis hypertonia, interstitialis pneumonia, pneumonitis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	hányinger
Gyakori:	hányás, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, szájszárazság, flatulencia, székrekedés, anorectalis diszkomfortérzés
Nem gyakori:	pancreatitis, hasi distensio, enteritis, gyomortáji diszkomfortérzés, böfögés, gastrooesophagealis refluxbetegség, szájüregi oedema
Ritka:	gastrointestinalis vérzés, ileus
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori:	emelkedett májfunkciós értékek ( emelkedett ALAT, emelkedett ASAT, emelkedett bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett GGT)

Nem gyakori:	hepatocellularis károsodás, hepatitis, icterus, hepatomegalia, cholestasis, májtoxicitás, abnormális májfunkció
Ritka:	májelégtelenség, cholestaticus hepatitis, hepatosplenomegalia, májérzékenység, asterixis
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus
Nem gyakori:	szájfekély, alopecia, dermatitis, erythema, petechiák
Ritka:	Stevens–Johnson-szindróma, vesicularis bőrkiütés
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori:	hátfájás, nyakfájás, izom- és csontfájdalom, végtagfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint
Ritka:	renalis tubularis acidosis, interstitialis nephritis
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	menstruációs zavar
Ritka:	emlőfájdalom
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori:	láz, asthenia, fáradtság
Nem gyakori:	ödéma, fájdalom, hidegrázás, rossz közérzet, mellkasi diszkomfort, gyógyszerintolerancia, remegésérzés, nyálkahártya-gyulladás
Ritka:	nyelvodéma, arcödéma
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori:	megváltozott gyógyszer szintek, csökkent foszforszint, abnormális mellkas-röntgen

\* A belsőleges oldatnál, a gyomornedv-ellenálló tablettánál és az oldatos infúzióhoz való koncentrátumnál megfigyelt mellékhatások alapján.

§ Lásd 4.4 pont.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió forgalomba hozatalát követő felügyelet kapcsán halálos kimenetelű májkárosodást jelentettek (lásd 4.4 pont).

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladagolás**

A pozakonazol tablettá túladagolására vonatkozóan nincs tapasztalat.

A klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akik a pozakonazol belsőleges szuszpenziót legfeljebb 1600 mg/nap

dózisban kapták, nem tapasztaltak olyan mellékhatásokat, melyek különböztek volna az alacsonyabb dózisok esetén jelentett mellékhatásoktól. Véletlen túladagolást egy betegnél jeleztek, aki 1200 mg pozakonazol belsőleges szuszpenziót vett be naponta kétszer, három napon át. A vizsgáló nem észlelt mellékhatást.

A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel. Pozakonazol-túladagolás esetén speciális kezelés nem áll rendelkezésre. Szupportív terápia alkalmazandó.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gomba elleni szerek, Triazol és tetrazol származékok a, ATC kód: J02AC04.

#### Hatásmechanizmus

A pozakonazol gátolja a lanoszterol-14alfa-demetiláz enzimet (CYP51), amely az ergoszterol-bioszintézis egyik alapvető lépését katalizálja.

#### Mikrobiológia

A pozakonazol *in vitro* a következő mikroorganizmusokkal szemben hatásos: *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* fajok (*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* és *Fusarium*, Rhizomucor, Mucor, valamint Rhizopus fajok. A mikrobiológiai adatok arra utalnak, hogy a pozakonazol hatásos a Rhizomucor, Mucor, valamint Rhizopus fajokkal szemben; a klinikai adatok azonban túlságosan korlátozottak jelenleg, hogy a pozakonazol hatásosságát meg lehessen ítélni ezekkel a kórokozókkal szemben.

Az alábbi *in vitro* adatok állnak rendelkezésre, ám ezek klinikai jelentősége nem ismert. Egy, a 2010 és 2018 közötti időszakból származó > 3000 klinikai penészgomba izolátummal végzett surveillance vizsgálatban a nem *Aspergillus* gombák 90%-a az alábbi *in vitro* minimális gátló koncentrációt (MIC; minimal inhibitory concentration) mutatta: *Mucorales* spp (n=81) 1 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) 0,5 mg/l, és *Purpureocillium lilacinum* (n=21) 1 mg/l.

#### Rezisztencia

Azonosítottak olyan klinikai izolátumokat, amelyek pozakonazzal szemben csökkent érzékenységet mutattak. A rezisztencia fő mechanizmusa a szubsztitúció a célfehérjén, a CYP51-en.

#### Aspergillus spp-re vonatkozó epidemiológiai határértékek (Cut-off Values) (ECOFF)

A pozakonazolra vonatkozó ECOFF-értékeket, amelyek a vad típusú (wild type) populációt a szerzett rezisztenciával rendelkező izolátumoktól megkülönböztetik, az EUCAST módszerrel határozták meg.

EUCAST ECOFF-értékek:

- *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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az *Aspergillus* spp. klinikai határértékeinek megállapításához. Az ECOFF értékek nem egyenértékűek a klinikai határértékekkel.

#### Határérték koncentrációk

EUCAST minimális gátló koncentráció (MIC; minimal inhibitory concentration) határérték koncentrációk pozakonazolra [érzékeny (S); rezisztens (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

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat egyéb Candida fajok klinikai határérték koncentrációinak megállapításához.

#### Kombináció más antifungális szerekkel

A kombinált antifungális kezelések alkalmazása várhatóan nem csökkenti sem a pozakonazol, sem az egyéb kezelések hatásosságát; jelenleg azonban nem áll rendelkezésre arra vonatkozó klinikai bizonyíték, hogy a kombinációs kezelés további előnyt jelentene.

#### Klinikai tapasztalat

##### A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz és tablettá vizsgálatának összefoglalása az invazív aspergillosis esetében

Az invazív aspergillosisban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott pozakonazol biztonságosságát és hatásosságát egy kettős vak, kontrollos vizsgálatban (69-es vizsgálat) értékelték 575, az EORTC/MSG kritériumai szerint igazoltan, valószínűleg vagy esetleg invazív gombafertőzésben szenvedő beteg bevonásával.

A betegek 300 mg dózisban kaptak pozakonazol- (n = 288) kezelést koncentrátum oldatos infúzióhoz vagy tablettá formájában naponta egyszer (naponta kétszer az első napon). A komparátor csoportba tartozó betegek vorikonazol (n = 287) kaptak vagy 6 mg/ttkg dózisban intravénásan naponta kétszer az első napon, majd a továbbiakban 4 mg/ttkg-ot naponta kétszer, vagy orálisan 300 mg-ot naponta kétszer az első napon, majd ezt követően 200 mg-ot naponta kétszer. A kezelés medián időtartama 67 nap (pozakonazol) és 64 nap (vorikonazol) volt.

A beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban (valamennyi beteg, aki a vizsgálati készítmény legalább egy adagját megkapta) 288 beteg kapott pozakonazolt és 287 beteg kapott vorikonazolt. A teljes elemzési halmazhoz (full analysis set, FAS) tartozó populáció az ITT populáción belül egy olyan alcsoport, ami valamennyi azon vizsgálati alanyt magában foglalja, akiket független megítélés alapján igazoltan vagy valószínűleg invazív aspergillosisban szenvedő betegként soroltak be: 163 vizsgálati alanyt a pozakonazol karra és 171 vizsgálati alanyt a vorikonazol karra. Erra a két csoportra vonatkozóan az összmortalitást a 3. táblázat, az általános globális klinikai választ a 4. táblázat tartalmazza.

**3. táblázat:** Pozakonazol invazív aspergillosis kezelésére, 1. vizsgálat: összmortalitás a 42. napon és a 84. napon az ITT és a FAS populációban

Populáció	Pozakonazol		Vorikonazol		Különbség* (95%-os CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalitás az ITT populációban a 42. napon	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Mortalitás az ITT populációban a 84. napon	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalitás a FAS populációban a 42. napon	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Mortalitás a FAS populációban a 84. napon	163	56 (34, 4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

\* A Miettinen- és Nurminen-módszer alapján korrigált kezelési eltérés a randomizációs tényező (mortalitás/gyenge eredmény kockázata) alapján stratifikálva, a Cochran-Mantel-Haenszel súlyozási séma felhasználásával.

**4. táblázat:** Pozakonazol invazív aspergillosis kezelésére, 1. vizsgálat: a 6. héten és a 12. héten adott globális klinikai válasz a FAS populációban

Populáció	Pozakonazol		Vorikonazol		Különbség* (95%-os CI)
	N	Siker	N	Siker	
Globális klinikai válasz a FAS populációban a 6. héten	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Globális klinikai válasz a FAS populációban a 12. héten	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)

\* A sikeres globális klinikai választ részleges vagy teljes válasszal társult túlélésként határozták meg. A Miettinen- és Nurminen-módszer alapján korrigált kezelési eltérés a randomizációs tényező (mortalitás/gyenge eredmény kockázata) alapján stratifikálva, a Cochran-Mantel-Haenszel súlyozási séma felhasználásával.

A pozakonazol tablettá áthidaló (bridging) vizsgálatának összefoglalása

Az 5615-ös számú vizsgálat egy, a pozakonazol tablettá farmakokinetikai tulajdonságainak, biztonságosságának és tolerálhatóságának értékelése céljából végzett, nem összehasonlító, többcentrumos vizsgálat volt. Az 5615-ös számú vizsgálatot, a korábban, a pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett kulcsfontosságú (pivotális) klinikai program során vizsgált betegcsoporthoz hasonló betegcsoporton végezték el. Az 5615-ös számú vizsgálatból származó farmakokinetikai és biztonságossági adatainak felhasználásával áthidalást készítettek a belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok meglévő adataihoz (beleértve a hatásossági adatokat is).

A vizsgált betegcsoport a következő volt: 1) AML-ben vagy MDS-ben szenvedő betegek, akik mostanában kaptak kemoterápiát és már kialakult, avagy várhatóan ki fog alakulni jelentős neutropenia, vagy 2) HSCT-n átesett betegek, akik a GVDH megelőzése vagy kezelése céljából immunszuppresszív kezelést kaptak. Két különböző adagolásban részesülő csoportot értékelték: 200 mg naponta kétszer az 1. napon, majd ezt követően 200 mg naponta egyszer (1A rész) és 300 mg naponta kétszer az 1. napon, majd ezt követően 300 mg naponta egyszer (1B rész és 2. rész).

Minden 1. részhez tartozó betegtől és a 2. részhez tartozó betegek egy alcsoportjától sorozatos farmakokinetikai mintákat gyűjtöttek az 1. napon, majd a 8. napon, a dinamikus egyensúlyi állapotban. Ezen felül, nagyobb vizsgálati betegcsoporttól, több napon keresztül, ritkább gyakorisággal is gyűjtöttek PK mintákat a dinamikus egyensúlyi állapot során, a következő adag alkalmazása előtt ( $C_{min}$ ). Az átlagos  $C_{min}$  koncentrációk alapján ki lehetett számolni a becsült átlag koncentrációt ( $C_{av}$ ) 186, 300 mg-os adagot kapó betegnél. A  $C_{av}$  számoláshoz beválasztott betegek PK analízisének azt találták, hogy a napi 300 mg-os adaggal kezelt betegek 81%-a érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot 500-2500 ng/ml-es becsült  $C_{av}$ -értékkel. Az egyik betegnél (<1%) a becsült  $C_{av}$  500 ng/ml alatt volt, és a betegek 19%-ánál a becsült  $C_{av}$  2500 ng/ml felett volt. A betegek az átlagos becsült  $C_{av}$ -értéket az 1970 ng/ml-es dinamikus egyensúlyi állapotnál érték el.

Az 5. táblázatban a pozakonazol tablettá és a pozakonazol belsőleges szuszpenzió terápiás dózisainak betegeken történő alkalmazása utáni expozíciók ( $C_{av}$ ) összehasonlítása látható, kvartilis analízisben ábrázolva. A tablettá alkalmazása utáni expozíciók általában magasabbak, mint a pozakonazol belsőleges szuszpenzió alkalmazása utáni expozíciók, de átfedéssel.

**5. táblázat:** Pivotális betegek  $C_{av}$  kvartilis analízisei pozakonazol tablettával és belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatokban

	Pozakonazol tablettá	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió		
	Profilaxis AML és HSCT esetén 5615. számú vizsgálat	Profilaxis GVHD esetén 316. számú vizsgálat	Profilaxis neutropenia esetén 1899. számú vizsgálat	Kezelés - Invazív Aspergillosis 0041. számú vizsgálat

	300 mg naponta egyszer (1. napon 300 mg naponta kétszer)*	200 mg naponta háromszor	200 mg naponta háromszor	200 mg naponta négyszer (hospitalizált), aztán 400 mg naponta kétszer
<b>Kvartilis</b>	<b>pCav-tartomány (ng/ml)</b>	<b>Cav-tartomány (ng/ml)</b>	<b>Cav-tartomány (ng/ml)</b>	<b>Cav-tartomány (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010

pCav: becsült Cav.  
Cav = a dinamikus egyensúlyi állapotkor mért koncentráció.  
\*20 beteg kapott 200 mg-ot naponta egyszer (1. napon 200 mg-ot naponta kétszer).

#### A pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok összefoglalása

##### *Invazív aspergillosis*

A szájon át adott, napi 800 mg, több részletre elosztott pozakonazol belsőleges szuszpenziót az invazív aspergillosis kezelésére olyan betegeknél vizsgálták, akik amfotericin B-re (a liposzómás gyógyszerformákat is beleértve) vagy itraconazolra rezisztens betegségben szenvedtek, illetve akik intoleránsak voltak ezen gyógyszerekkel szemben, egy nem összehasonlítható, mentő („salvage”) kezelési vizsgálatban (0041 számú vizsgálat). A klinikai kimenetelt egy egészségügyi adatok retrospektív áttekintéséből származó külső kontrollcsoport eredményeivel hasonlították össze. A külső kontrollcsoport 86, a rendelkezésre álló terápiával (lásd az előbbieken) nagyjából ugyanabban az időben és ugyanazonokon a helyszíneken kezelt betegből állt, mint a pozakonazzal kezelt betegek. Az aspergillosis esetek nagy részét mind a pozakonazol-csoportban (88%), mind a külső kontrollcsoportban (79%) a megelőző kezelésre rezisztensnek tekintették.

Amint a 6. táblázat mutatja, sikeres választ (teljes vagy részleges gyógyulás) a kezelés végén a pozakonazzal kezelt betegek 42%-ánál észleltek, szemben a külső csoport 26%-ával. Ez azonban nem egy prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat volt, ezért a külső kontrollcsoporttal történő minden összehasonlítást körültekintően kell értékelni.

**6. táblázat:** A pozakonazol belsőleges szuszpenzió összesített hatásossága invazív aspergillosisban a kezelés végén, külső kontrollcsoporttal összehasonlítva

	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Külső kontrollcsoport
Összesített válasz	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Sikeresség fajoként		
Minden eset mikológiailag megerősítve		
Aspergillus spp. <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>Tartalmazza az egyéb, kevésbé gyakori vagy ismeretlen fajokat is.

##### *Fusarium spp.*

24, igazoltan vagy feltételezhetően fusariosisban szenvedő betegből 11-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középtéren 124 napig, legfeljebb 212 napig. Az amfotericin B-t vagy itraconazol nem toleráló vagy ezekre rezisztens fertőzésben szenvedő tizennyolc betegből hetet a reagálók közé soroltak.

##### *Chromoblastomycosis/Mycetoma*

11 betegből 9-et kezeltek sikeresen, több részre osztott napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, középtéren 268 napig, legfeljebb 377 napig. Ezek közül a betegek közül ötnek volt chromoblastomycosis, amit *Fonsecaea pedrosoi* okozott, és négynek mycetomája, amit főleg *Madurella* fajok okoztak.

### *Coccidioidomycosis*

16 betegből 11-et kezeltek sikeresen (a kiinduláskor észlelt jelek és tünetek teljes vagy részleges megszűnése a kezelés végén) napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzióval több részre osztva középértéken 296 napig, legfeljebb 460 napig.

### *Az invazív gombafertőzések (IGF) profilaxisa (316-os és 1899-es vizsgálat)*

Két randomizált, kontrollált, profilaxis-vizsgálatot végeztek invazív gombafertőzések kialakulása szempontjából nagy kockázatú betegek körében.

A 316-os számú vizsgálat egy randomizált, kettős vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol kapszulával (400 mg naponta egyszer) graft versus host (GVH) reakcióban szenvedő, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációban részesült betegek körében. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidenciája volt a randomizációt követő 16. héten, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelés időtartama alatt (a vizsgálati készítmény első adagolásától az utolsó adagolásig + 7 nap). A bevont betegek többségénél (377/600, [63%]) akut 2-es vagy 3-as fokú vagy krónikus extenzív (195/600, □32,5% □) GVH reakció volt a vizsgálat kezdetén. A kezelés átlagos időtartama 80 nap volt a pozakonazol és 77 nap a flukonazol esetében.

Az 1899-es számú vizsgálat egy randomizált, az értékelő szempontjából vak vizsgálat volt, melyben pozakonazol belsőleges szuszpenziót (200 mg naponta háromszor) hasonlítottak össze flukonazol belsőleges szuszpenzióval (400 mg naponta egyszer) vagy itrakonazol belsőleges szuszpenzióval (200 mg naponta kétszer) neutropeniás betegek körében, akik akut myeloid leukaemia vagy myelodysplasiás szindróma miatt citotoxikus kemoterápiában részesültek. Az elsődleges hatásossági végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a kezelési időtartam alatt, amit egy független, a terápiás besorolást nem ismerő, külső szakértői testület határozott meg. Egy lényeges másodlagos végpont az igazolt/valószínű IGF incidencia volt a randomizációt követő 100 nap múlva. A leggyakoribb alapbetegség az újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemia volt (435/602, [72%]). A kezelés átlagos időtartama 29 nap volt a pozakonazol és 25 nap a flukonazol/itrakonazol esetében.

Mindkét profilaxis-vizsgálatban az aspergillosis volt a leggyakoribb, áttörő infekció. A két vizsgálat eredményeit lásd a 7. és 8. táblázatban. A pozakonazol-profilaxisban részesült betegeknek a kontrollcsoportéhoz viszonyítva ritkábban fordult elő áttörő Aspergillus-fertőzés.

### **7. táblázat:** Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll <sup>a</sup>	P-érték
<b>Az igazolt/valószínű IGF-es betegek százaléka (%)</b>			
<b>Kezelési időtartam<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Rögzített időtartam<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol.

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

b: Az 1899-es számú vizsgálat esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os számú vizsgálat esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.

c: Az 1899-es számú vizsgálat esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os számú vizsgálat esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

### **8. táblázat:** Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

Vizsgálat	Pozakonazol belsőleges szuszpenzió	Kontroll <sup>a</sup>
-----------	------------------------------------	-----------------------



<b>Az igazolt/valószínű aspergillosis betegek százaléka (%)</b>		
<b>Kezelési időtartam<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Rögzített időtartam<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol.

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).  
b: Az 1899-es számú vizsgálat esetében ez az intervallum a randomizációtól a vizsgált készítmény utolsó adagolását követő további 7 napig terjedt; a 316-os számú vizsgálat esetében ez az intervallum a vizsgált készítmény első adagolásától az utolsó adagolást követő további 7 napig terjedt.  
c: Az 1899-es számú vizsgálat esetében ez az intervallum a randomizációtól a randomizációt követő 100 napig terjedt; a 316-os számú vizsgálat esetében ez az intervallum a kiindulástól a kiindulást követő 111 napig terjedt.  
d: Összes randomizált  
e: Összes kezelt

Az 1899-es számú vizsgálatban szignifikáns csökkenés mutatkozott a bármely okból bekövetkező halálozásban a pozakonazol javára [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%)  $p = 0,048$ ]. A Kaplan–Meier-féle becslés alapján a randomizációt követő legfeljebb 100 napig a túlélés valószínűsége a pozakonazol kapók körében szignifikánsan nagyobb volt. Ez a túlélési előny akkor is megmutatkozott, ha az értékelés a bármely okból bekövetkezett halálozást ( $P = 0,0354$ ), illetve akkor is, ha az IGF-hez kapcsolódó halálozást ( $P = 0,0209$ ) vette figyelembe.

A 316-os számú vizsgálatban az összhálozás hasonló volt (POS, 25%; FLU, 28%); azonban az IGF-hez kapcsolódó halálozás szignifikánsan alacsonyabb volt a POS-csoportban (4/301) a FLU-csoporttal összehasonlítva (12/299;  $P = 0,0413$ ).

### Gyermekek és serdülők

A pozakonazol tablettá gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatban korlátozott a tapasztalat.

Az invazív aspergillosis kezelésének vizsgálatában három, 14 - 17 éves beteg részesült 300 mg/nap dózisban (az első napon naponta kétszer, majd a továbbiakban naponta egyszer) pozakonazol-kezelésben koncentrátum oldatos infúzióhoz és tablettá gyógyszerformában.

Egy invazív gombafertőzéses vizsgálat során tizenhat, 8-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 800 mg/nap dózissal. A 16, gyermekgyógyászati betegből származó adat alapján a biztonságossági jellemzők hasonlóak, mint a 18 éves és annál idősebb betegeknél.

Ezenfelül, tizenkét, 13-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 600 mg/nap dózissal, invazív gombafertőzés megelőzésére (316-os és 1899-es számú vizsgálat). A biztonságossági jellemzők ezeknél a 18 éves kor alatti betegeknél hasonlóan mutatkoznak a felnőttekben megfigyelt biztonságossági jellemzőkhöz képest. A gyermekgyógyászati betegek körébe tartozó 10 beteg farmakokinetikai adatai alapján a farmakokinetikai jellemzők hasonlóak a 18 éves és annál idősebb betegekéhez képest.

A biztonságosságot és hatáosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetében nem igazolták.

### Elektrokardiogram-értékelés

Egy 12 órás időszakban többször készítették időzített EKG-t a pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagolása előtt és alatt (400 mg naponta kétszer, magas zsírtartalmú táplálékkal egyidejűleg) 173 egészséges, 18 és 85 év közötti önkéntes férfinál és nőnél. Nem figyeltek meg klinikailag releváns változást az átlagos QTc- (Fridericia) intervallumban a kiinduláshoz képest.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Farmakokinetikai / farmakodinámiai összefüggések

A MIC-értékkel osztott teljes gyógyszerexpozíció (AUC/MIC) és a klinikai kimenetel között összefüggést találtak. Aspergillus-szal fertőzött betegek esetében a kritikus arány ~200 volt. Az Aspergillus-szal fertőzött betegeknél

különösen fontos a maximális plazmaszintek elérésének biztosítása (lásd 4.2 és 5.2 pontban a javasolt adagolási rendet).

#### Felszívódás

A pozakonazol tablettá ~ 4-5 órás  $t_{max}$  középpértékkel szívódik fel és dózisarányos farmakokinetikát mutat egy és több dózis adását követően 300 mg-ig.

Egészséges önkénteseknek, magas zsírtartalmú étel elfogyasztása után 300 mg pozakonazol tablettá egyszeri adását követően az  $AUC_{0-72\text{ óra}}$  és a  $C_{max}$  magasabb volt, mint éhgyomorra történő alkalmazás esetén (51% az  $AUC_{0-72\text{ óra}}$  és 16% a  $C_{max}$ ). Populációs farmakokinetikai modell alapján az étkezés közben alkalmazott pozakonazol  $C_{av}$ -értéke 20%-kal emelkedett az éhomi állapothoz képest.

A pozakonazol tablettá alkalmazását követő pozakonazol plazmakoncentrációk egy idő után egyes betegek esetében emelkedhetnek. Ennek az időbeli összefüggésnek az oka nem teljesen érthető.

#### Eloszlás

A pozakonazolnak az átlagos látszólagos eloszlási térfogata 394 liter (42%) a tablettá alkalmazása után, az egyes vizsgálatokban, egészséges önkénteseknél 294 és 583 liter közötti határértékkel.

A pozakonazol nagymértékben kötődik (> 98%) fehérjékhez, elsősorban szérumalbuminhoz.

#### Biotranszformáció

A pozakonazolnak nincs jelentős keringő metabolitja, és a koncentrációit valószínűleg nem változtatják meg a CYP450 enzim inhibitorai. A keringő metabolitok nagy része a pozakonazol glükuronid-konjugátuma, és csak kis mennyiségben figyeltek meg oxidatív (CYP450 által mediált) metabolitokat. A vizelettel és széklettel ürülő metabolitok a radioizotóppal jelölt dózis mintegy 17%-át teszik ki.

#### Elimináció

A pozakonazol a tabletták adása után lassan eliminálódik, az átlagos felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) 29 óra (26 és 31 óra között), és az átlagos látszólagos clearance határértékei 7,5-től 11 l/óra között vannak. A  $^{14}C$ -izotóppal jelölt pozakonazol adását követően a radioaktivitás elsősorban a székletből volt kimutatható (az izotóppal jelölt dózis 77%-a), aminek a fő összetevője az anyavegyület volt (az izotóppal jelölt dózis 66%-a). A vesén keresztül történő kiválasztás alárendelt jelentőségű, az izotóppal jelölt dózis 14%-a ürül ki a vizelettel (az izotóppal jelölt dózis < 0,2%-a az anyavegyület). A dinamikus egyensúlyi állapot plazmakoncentrációja a 6. napon érhető el 300 mg adag mellett (naponta egyszer adva, az első napon naponta kétszer történő kezdő adag alkalmazása után).

#### Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

A pozakonazol dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációit egy, a pozakonazol farmakokinetikáját értékelő populációs farmakokinetikai modell alapján becsülték meg olyan betegek esetében, akik invazív aspergillózis kezelésére és invazív gombafertőzések profilaktikus kezelésére – az első napon naponta kétszer, a továbbiakban naponta egyszer – részesültek 300 mg dózisban pozakonazol-kezelésben, koncentrátum oldatos infúzióhoz vagy tablettá gyógyszerformában.

**9. táblázat:** A pozakonazol dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációinak populáció szerint becsült medián (10. percentilis, 90. percentilis) értékei olyan betegeknek, akik naponta egyszer (az első napon naponta kétszer) pozakonazol-kezelésben részesültek, koncentrátum oldatos infúzióhoz vagy tablettá gyógyszerformában

<b>Kezelési rend</b>	<b>Populáció</b>	<b><math>C_{av}</math> (ng/ml)</b>	<b><math>C_{min}</math> (ng/ml)</b>
Tablettá (éhom)	Profilaxis	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Invazív aspergillózis kezelése	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Profilaxis	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Invazív aspergillózis kezelése	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

A pozakonazol betegekre vonatkoztatott populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatja, hogy a rassznak, a nemnek, a vesekárosodásnak és a betegség jellegének (profilaktikus alkalmazás vagy kezelés) nincs klinikailag jelentős hatása a pozakonazol farmakokinetikájára.

#### *Gyermekek és serdülők (< 18 év)*

A pozakonazol tablettá gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatban korlátozott (n = 3) a tapasztalat. Pozakonazol belsőleges szuszpenzió farmakokinetikáját vizsgálták gyermekgyógyászati betegek esetében. Napi 800 mg pozakonazol belsőleges szuszpenzió több részletben történő, invazív gombafertőzés kezelésére történő adását követően az átlagos minimum plazmakoncentráció 12, 8 és 17 év közötti betegnél (776 ng/ml) hasonló volt a 194, 18 és 64 év közötti betegnél észlelthez (817 ng/ml) képest. Nem állnak rendelkezésre 8 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek vonatkozó farmakokinetikai adatok. Úgyszintén, a profilaktikus vizsgálatokban a pozakonazol egyensúlyi, átlagos koncentrációja ( $C_{av}$ ) hasonló volt a tíz serdülőnél (13-17 éves) a felnőttekben ( $\geq 18$  éves) tapasztaltakéhoz.

#### *Nem*

A pozakonazol tablettá farmakokinetikája hasonló férfiakban és nőkben.

#### *Idősek*

Általánosságban semmiféle gyógyszerbiztonsággal kapcsolatos különbséget nem észleltek a fiatal és az idős betegek esetében.

A pozakonazol koncentrációs oldatos infúzióhoz és tablettá populációs farmakokinetikai modellje azt mutatja, hogy a pozakonazol clearance-e összefüggésben van az életkorral. A pozakonazol  $C_{av}$ -értéke a fiatal és az idős ( $\geq 65$  éves) betegeknél általában hasonló; azonban a nagyon idősekben ( $\geq 80$  éves) a  $C_{av}$ -érték 11%-kal nő. Emiatt a nagyon idős ( $\geq 80$  éves) betegek szoros monitorozása javasolt a nemkívánatos események tekintetében.

A pozakonazol tablettá farmakokinetikája a fiatal és az idős ( $\geq 65$  éves) betegeknél hasonló.

Az életkor szerinti farmakokinetikai különbségek nem tekinthetőek klinikailag relevánsnak, így dózismódosításra nincs szükség.

#### *Rassz*

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a pozakonazol tablettával kapcsolatosan a különböző rasszokra vonatkozólag.

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió AUC- és  $C_{max}$ -értéke mérsékelten csökkent (16%) fekete bőrű vizsgálati alanyoknál a kaukázusiakhoz viszonyítva. Azonban a pozakonazol biztonságossági profilja a fekete bőrű és kaukázusi alanyok között hasonló volt.

#### *Testtömeg*

A pozakonazol koncentrációs oldatos infúzióhoz és tablettá populációs farmakokinetikai modellje azt mutatja, hogy a pozakonazol clearance-e és a testtömeg között összefüggés van. A 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél a  $C_{av}$ -érték 25%-kal csökkent, valamint az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél a  $C_{av}$ -érték 19%-kal emelkedett. Emiatt a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél az áttöréssel járó gombafertőzések észlelése érdekében szoros monitorozás javasolt.

#### *Károsodott veseműködés*

Egyetlen dózis pozakonazol belsőleges szuszpenzió adását követően az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodás (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) nem befolyásolta a pozakonazol farmakokinetikáját; így dózismódosítás nem szükséges. Súlyos mértékben károsodott veseműködésű alanyoknál (n=6,  $Cl_{cr} < 20$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) a pozakonazol AUC-je nagymértékben variábilis volt [ $> 96\%$  CV (variancia-koeficiens)] az egyéb fokú vesekárosodásban szenvedő csoportokkal összehasonlítva [ $< 40\%$  CV]. Mivel azonban a pozakonazol nem választódik ki a vesén keresztül jelentős mértékben, a súlyos vesekárosodás várhatóan nem hat a pozakonazol farmakokinetikájára, így a dózis módosítása nem javasolt. A pozakonazol nem távolítható el hemodialízissel.

A pozakonazol tablettára hasonló ajánlások vonatkoznak, a pozakonazol tablettával specifikus vizsgálatot azonban nem végeztek.

#### *Májkárosodás*

Enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májelégtelenségben szenvedő betegeknél (csoportonként hat fő) egyetlen 400 mg-os, szájon át adott pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagot követően az átlagos AUC 1,3–1,6-szer magasabb volt, mint a normális májfunkciójú, egyebekben hasonló tulajdonságú kontroll betegeknél. A szabad koncentrációkat nem mérték, így

nem zárható ki, hogy a szabad pozakonazol-expozíció nagyobb mértékben növekedett, mint az össz-AUC esetén megfigyelt 60%-os növekedés. Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) a csoportok adott sorrendjében kb. 27 órától legfeljebb ~43 órára növekedett. Az adag módosítása az enyhétől a súlyosig terjedő májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem javasolt, de a magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság ajánlott.

A pozakonazol tablettára hasonló ajánlások vonatkoznak, a pozakonazol tablettával specifikus vizsgálatot azonban nem végeztek.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan, a szteroidhormonok szintézisének gátlásával összefüggő hatásokat észleltek a pozakonazzal végzett ismételt dózisos toxicitási vizsgálatokban. Mellékvese-szuppressziós hatásokat figyeltek meg a patkányokon és kutyákon végzett toxicitási vizsgálatokban az emberi terápiás dózisok esetén létrejövő vagy annál nagyobb expozíció esetén.

Neuronalis phospholipidosis jelentkezett kutyáknál  $\geq 3$  hónapos kezelés esetén, melynek során a szisztémás expozíció a humán terápiás dózisok esetén kialakuló szintnél alacsonyabb volt. Ezt az eltérést egy éven át kezelt majmokban nem észlelték. Tizenkét hónapos, kutyákon és majmokon végzett neurotoxicitási vizsgálatokban nem figyeltek meg a központi vagy a perifériás idegrendszerre kifejtett funkcionális hatásokat a terápiás értéknél nagyobb szisztémás expozíció esetén.

Az alveolusok dilatációját és obstrukcióját eredményező pulmonalis phospholipidosiszt figyeltek meg egy kétéves, patkányokon végzett vizsgálatban. Az eltérések alapján nem lehet feltétlenül következtetni az emberben kialakuló funkcionális változások lehetőségére.

Nem észleltek az elektrokardiogramra kifejtett hatásokat, a QT- és QTc-intervallumot is beleértve, egy majmokon végzett, ismételt dózisos biztonságossági farmakológiai vizsgálatban az emberi terápiás dózisok esetén kialakuló koncentrációknál 8,5-szer nagyobb maximális plazmakoncentrációk esetén. Az echocardiographia nem igazolt kardiális dekompenzációt egy patkányokon végzett, ismételt dózisos biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a terápiásan kialakulóknál 2,1-szer nagyobb szisztémás expozíció esetén. Patkányoknál és majmokban emelkedett szisztolés és artériás vérnyomást észleltek (legfeljebb 29 Hgmm) a humán terápiás dózisok esetén kialakulóknál 2,1-szer, illetve 8,5-szer nagyobb szisztémás expozíciók esetén.

Reprodukciós, peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokat patkányokon végeztek. Az emberi terápiás dózisok esetén kialakulóknál alacsonyabb expozíció esetén a pozakonazol csontvázeltéréseket és malformációt, dystokiát, megnyúlt vemhességet, csökkent átlagos alomméretet és postnatalis életképességet okozott. Nyulaknál a pozakonazol embriotoxikusnak bizonyult a terápiás dózisok esetén kialakulóknál nagyobb expozíció mellett. A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan ezeket a reprodukcióra kifejtett hatásokat a kezeléssel összefüggő, a szteroid-bioszintézisre kifejtett hatásokra vezetik vissza.

A pozakonazol nem volt genotoxikus az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban. A karcinogenitási vizsgálatok az emberre kifejtett különös veszélyt nem igazoltak.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Tablettamag

metakrilsav – etil-akrilát-kopolimer (1:1)  
trietil-citrát (E1505)  
xilit (E967)  
hidroxipropilcellulóz (E463)  
propil-gallát (E310)  
mikrokristályos cellulóz (E460)  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
kroszkarmellóz-nátrium  
nátrium-sztearil-fumarát

#### Tabletta bevonat

polivinil-alkohol – részben hidrolizált

titán-dioxid (E171)  
makrogol  
talkum (E553b)  
sárga vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

24 db vagy 96 db tabletta, triplex (PVC/PE/PVdC) fehér, átlátszatlan alumínium nem perforált buboréksomagolásban vagy adagonként perforált buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges követelmények.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1379/001-004

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. július 25

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, LENGYELORSZÁG

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Posaconazole Accord 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta  
pozakonazol

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg pozakonazol tartalmaz gyomornedv-ellenálló tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

24 db gyomornedv-ellenálló tabletta  
96 db gyomornedv-ellenálló tabletta

24 × 1 db gyomornedv-ellenálló tabletta  
96 × 1 db gyomornedv-ellenálló tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Posaconazole belsőleges szuszpenzió és a tabletta NEM helyettesíthető egymással.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Posaconazole Accord 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Posaconazole Accord 100 mg gyomornedv-ellenálló tableta  
pozakonazol

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Posaconazole Accord 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta pozakonazol

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4.4 pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Posaconazole Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Posaconazole Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Posaconazole Accordot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Posaconazole Accordot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Posaconazole Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Posaconazole Accord egy pozakonazolnak nevezett hatóanyagot tartalmaz. Ez a szer a gomba elleni gyógyszerek csoportjába tartozik. Számos, különböző, gombafertőzés megelőzésére és kezelésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer a fertőzést okozó gombák némely típusának elpusztításával vagy szaporodásának megállításával fejti ki a hatását.

A Posaconazole Accord a következő gombafertőzések kezelésére alkalmazható felnőtteknél:

- az Aspergillus családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén;
- a Fusarium családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek az amfotericin B-kezelés hatására nem javultak, vagy az amfotericin B-kezelést le kellett állítani;
- gombák által okozott, úgynevezett kromoblasztomikózis, illetve micetóma nevű fertőzések esetén, melyek itraconazol-kezelés hatására nem javultak, vagy az itraconazol-kezelést le kellett állítani;
- a Coccidioides nevű gomba által okozott fertőzések esetén, melyek nem javultak az amfotericin B-vel, az itraconazollal vagy a flukonazollal végzett egy vagy több kezelés hatására, illetve ha ezekkel a gyógyszerekkel történő kezelést le kellett állítani.

Ez a gyógyszer alkalmazható gombás fertőzések megelőzésére is olyan felnőtteknél, akiknél nagy a kockázata a következő gombás fertőzések kialakulásának:

- olyan betegeknél, akiknek gyenge az immunrendszere „akut mieloid leukémia” (AML) vagy „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) elleni kemoterápia miatt;
- olyan betegeknél, akik vértképző őssejt átültetés (HSCT) után nagy adag, az immunrendszer működését gátló kezelést kaptak.

#### **2. Tudnivalók a Posaconazole Accord szedése előtt**

##### **Ne szedje a Posaconazole Accordot:**

- ha allergiás a pozakonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terfenadint, asztemizolt, ciszapridet, pimozidot, halofantrint, kinidint, bármilyen ergot alkaloidokat (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint) vagy „sztatint” tartalmazó gyógyszert szed (mint pl. szimvasztatint, atorvasztatint vagy lovasztatint).
- ha nemrégiben kezdte meg a venetoklax szedését, vagy miközben venetoklax-adagját lassan emelik a krónikus limfoid leukémia (CLL) kezelésére.

Ne szedje a Posaconazole Accordot, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos

benne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Posaconazole Accord” fejezetet, amelyben azokról az egyéb gyógyszerekről talál információt, amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Posaconazole Accorddal.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Posaconazole Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- Önnek allergiás reakciója volt más gomba elleni gyógyszerre, melyek közé tartozik a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol vagy a vorikonazol.
- Önnek májbetegsége volt vagy van. A gyógyszer szedése alatt szüksége lehet vérvizsgálatok elvégzésére.
- súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezik Önnél, mert ezek az állapotok korlátozhatják a gyógyszer hatásosságát.
- Ön kóros szívritmus-vizsgálati (EKG) eredménnyel rendelkezik, mely megnyúlt QTc-szakaszt mutat.
- Önnek szívizomgyengesége vagy szívelégtelensége van
- Önnek nagyon lassú a szívverése
- Önnek bármilyen szívritmuszavara van
- az Ön vérében nem megfelelő mennyiségben van jelen a kálium, a magnézium vagy a kalcium.
- Ön vinkrisztint, vinblasztint vagy egyéb „vinka alkaloidokat” (a rák kezelésére alkalmazott gyógyszerek) szed.
- Ön venetoklaxot szed (rák kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Posaconazole Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha a Posaconazole Accord szedése alatt súlyos hasmenés vagy hányás jelentkezik Önnél, azonnal beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mivel előfordulhat, hogy emiatt a gyógyszer nem a megfelelő módon hat. További információkat lásd a 4. pontban.

### **Gyermekek és serdülők**

A Posaconazole Accord gyermekeknek és serdülőknek (17 éves vagy annál fiatalabb) nem adható.

### **Egyéb gyógyszerek és a Posaconazole Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### **Ne szedje a Posaconazole Accordot, ha az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket szedi:**

- terfenadin (allergia kezelésére);
- asztemizol (allergia kezelésére);
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére);
- pimozid (a Tourette-betegség és mentális betegség tüneteinek kezelésére);
- halofantrin (malária kezelésére);
- kinidin (szívritmuszavar kezelésére).

A Posaconazole Accord emelheti az alábbi gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyos szívritmuszavarokat idézhet elő:

- bármilyen olyan gyógyszer, amely „ergot alkaloidokat” tartalmaz (mint pl. ergotamint vagy dihidroergotamint), amelyeket migrén kezelésére alkalmaznak. A Posaconazole Accord emelheti a gyógyszerek szintjét a vérben, ami súlyosan csökkentheti a kéz ujjainak vagy a láb ujjainak vérellátását és károsodást okozhat.
- „sztatin” (mint pl. szimvasztatin, atorvasztatin vagy lovasztatin), melyek a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgálnak.
- venetoklax, amikor azt egy bizonyos típusú rák, a krónikus limfoid leukémia (CLL) kezelésének megkezdésekor alkalmazzák.

Ne szedje a Posaconazole Accordot, ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre. Amennyiben nem biztos benne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Egyéb gyógyszerek

Feltétlenül nézze meg az előzőekben megadott azon gyógyszerek listáját, melyeket tilos a Posaconazole Accorddal együtt szedni. A fent megnevezett gyógyszereken kívül léteznek más olyan gyógyszerek, amelyek magukban hordozzák a ritmuszavarok kockázatát, ami fokozottabb lehet, ha ezeket Posaconazole Accorddal



együtt szedik. Feltétlenül sorolja fel kezelőorvosának az összes, Ön által szedett gyógyszert (a vényköteleseket és a vény nélkül kaphatókat is).

Bizonyos gyógyszerek emelhetik a Posaconazole Accord szintjét a vérben, növelve ezzel a Posaconazole Accord okozta mellékhatások kockázatát.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Posaconazole Accord hatásosságát, mivel csökkentik a Posaconazole Accord szintjét a vérben:

- rifabutin és rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére). Amennyiben Ön rifabutin-kezelés alatt áll, vérképe ellenőrzésére és a rifabutin lehetséges mellékhatásainak nyomon követésére lesz szükség.
- néhány, a görcsrohamok kezelésére vagy megelőzésére alkalmazott gyógyszer, mint például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál vagy a primidon.
- efavirenz és foszamprenavir, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak.

A Posaconazole Accord növelheti néhány más gyógyszer mellékhatásainak kockázatát, mivel emeli e gyógyszerek szintjét a vérben. Ezek a következők:

- vinkrisztin, vinblasztin és egyéb „vinka alkaloidok” (daganatok kezelésére);
- venetoklax (daganatok kezelésére alkalmazzák)
- ciklosporin (szervátültetések során vagy azután alkalmazott gyógyszer);
- takrolimusz és szirolimusz (szervátültetések során vagy azután alkalmazott gyógyszerek);
- rifabutin (bizonyos fertőzések kezelésére);
- a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló, proteázgátlóknak nevezett gyógyszerek (pl. lopinavir és atazanavir, melyeket ritonavirrel együtt adnak);
- midazolám, triazolám, alprazolám és néhány egyéb, „benzodiazepin”-nek nevezett gyógyszer (nyugtatók vagy izomlazítók);
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin és néhány egyéb, „kalciumcsatorna-gátló”-nak nevezett gyógyszer (magas vérnyomás kezelésére);
- digoxin (szívelégtelenség kezelésére);
- glipizid vagy egyéb „szulfonilureák” (magas vércukorszint kezelésére);
- all-transz retinsav, amit tretinoinnak is neveznek (a vérképzőrendszer bizonyos rosszindulatú betegségeinek kezelésére alkalmazzák).

Ha a fentiek közül valamelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), a Posaconazole Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a Posaconazole Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne szedje a Posaconazole Accordot a terhesség alatt, csak ha kezelőorvosa javasolja.

Ha Ön fogamzóképes korú nő, alkalmazzon hatásos fogamzásgátló módszert a gyógyszer szedésének ideje alatt. Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha a Posaconazole Accord-kezelés alatt teherbe esik.

Ne szoptasson a Posaconazole Accord-kezelés alatt, mert a gyógyszerből kis mennyiség átjuthat az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Posaconazole Accord szedése alatt szédülést, aluszékonyságot vagy homályos látást tapasztalhat, melyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha ilyen hatást tapasztal, ne vezessen, és ne kezeljen gépeket, illetve keresse fel kezelőorvosát.

### **A Posaconazole Accord nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Posaconazole Accordot?**

A Posaconazole Accord tablettát és a pozakonazol belsőleges szuszpenziót ne helyettesítse egymással anélkül, hogy ezt előbb megbeszélné kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel ez a hatás elmaradásához vagy a mellékhatások megnövekedett kockázatához vezethet.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben

nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Mennyit kell bevenni?**

A készítmény ajánlott adagja 300 mg (három 100 mg-os tablettá) naponta kétszer az 1. nap, aztán ezt követően 300 mg (három 100 mg-os tablettá) naponta egyszer.

A kezelés időtartama függhet az Ön fertőzésének típusától, amelyet kezelőorvosa Önhöz igazítva egyénileg határoz meg. Ne állítsa be saját magának az adagot, illetve ne változtasson a kezelési ütemterven a kezelőorvossal történt előzetes megbeszélés nélkül.

### **A gyógyszer bevétele**

- Nyelje le a tablettát egy kis vízzel.
- Ne törje össze, ne rágja szét, ne törje ketté vagy ne oldja fel a tablettát.
- A tablettá étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

### **Ha az előírtnál több Posaconazole Accordot vett be**

Ha úgy gondolja, hogy túl sok Posaconazole Accordot vett be, azonnal értesítsen egy orvost vagy menjen kórházba.

### **Ha elfelejtette bevenni a Posaconazole Accordot**

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja ezt mielőbb, amint eszébe jut.
- Ha azonban már majdnem itt a következő adag bevétele ideje, akkor ne vegye be a kihagyott adagot, hanem a szokásos módon folytassa az adagolást.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

**Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Ön az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja – sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:**

- hányinger vagy hányás, hasmenés;
- májproblémákra utaló jelek, amelyek a bőr vagy a szemfehérje besárgulása, szokatlanul sötét vizelet vagy világos széklet, hányinger különösebb ok nélkül, gyomorproblémák, étvágytalanság vagy szokatlan fáradtság vagy gyengeség, vérvizsgálattal kimutatott májenzim szint-emelkedés lehetnek;
- allergiás reakció.

### **Egyéb mellékhatások**

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

#### Gyakori mellékhatások: 10 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérvizsgálattal kimutatott változás a vér sótartalmában – amelynek jelei a zavartság vagy gyengeség;
- rendellenes érzékelés a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, viszketés, hangyamászás, tűszúrás vagy égető érzés;
- fejfájás;
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony káliumszint;
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony magnéziumszint;
- magas vérnyomás;
- étvágytalanság, hasi fájdalom vagy émelygés, bélgázosság, szájszárazság, ízérzésváltozás;
- gyomorégés (égető érzés a mellkastól felfelé a torokig);
- vérvizsgálattal kimutatható csökkent neutrofil szint, amely a fehérvérsejtek egyik típusa (neutropénia) – emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket;
- láz;
- gyengeségérzés, szédülés, fáradtság, álmoság;

- bőrkütiés;
- viszketés;
- székrekedés;
- kellemetlen érzés a végbélben.

Nem gyakori mellékhatások: 100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- vérszegénység – amelynek jelei a fejfájás, fáradtság vagy szédülés, légszomj vagy sápadtság és a vérvizsgálattal kimutatott alacsony hemoglobinszint;
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), mely vérzést okozhat;
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony leukocitaszám, ami fehérvérsejtek egyik típusának csökkenése (leukopénia), emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket;
- az eozinofilok (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának az emelkedése (eozinofília) – ez gyulladás esetén történhet;
- a vérerek gyulladása;
- szívritmuszavarok;
- görcsrohamok;
- idegkárosodás (neuropátia);
- szívritmuszavar - amely EKG-val mutatható ki, szívdobogásérzés, lassú vagy gyors szívverés, magas vagy alacsony vérnyomás;
- alacsony vérnyomás;
- a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat;
- a lép oxigénellátása megszűnik (lépinfarktus) – amely erős gyomortáji fájdalmat okozhat;
- súlyos veseproblémák – amelynek jele a fokozott vagy csökkent mennyiségű vizelet, mely a szokásostól eltérő színű;
- magas kreatininszint a vérben – amely vérvizsgálattal mutatható ki;
- köhögés, csuklás;
- orrvérzés;
- súlyos, éles mellkasi fájdalom belégzéskor (mellhártyafájdalom);
- nyirokcsomó-duzzanat (limfadenopátia);
- csökkent tapintásérzés, illetve érzékelés különösképpen a bőrön;
- remegés;
- magas vagy alacsony vércukorszint;
- homályos látás, fényérzékenység;
- hajhullás (alopécia);
- szájfekélyek;
- hidegrázás, általános rossz közérzet;
- fájdalom, hát- vagy nyakfájdalom, fájdalom a karokban illetve a lábokban;
- folyadék-visszatartás (ödéma);
- menstruációs problémák (rendellenes hüvelyi vérzés);
- álmatlanság (inszomnia);
- beszédzavar (teljes vagy részleges);
- a száj feldagadása;
- szokatlan álmok vagy alvászavar;
- koordinációs- vagy egyensúlyzavar;
- nyálkahártya-gyulladás;
- orrdugulás;
- nehézlégzés;
- kellemetlen érzés a mellkasban;
- haspuffadás;
- enyhe - súlyos fokú hányinger, hányás, görcsök és hasmenés, amelyet általában vírus okoz, gyomor-fájdalom;
- bőfőgés;
- nyugtalanságérzés.

Ritka mellékhatások: 1000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- tüdőgyulladás – amelynek jele a légszomj és az elszíneződött köpet;
- magas vérnyomás a tüdőverőérben (pulmonális hipertónia), mely súlyosan károsíthatja a tüdőt és a szívet;
- vérrel kapcsolatos problémák, például véralvadási zavar vagy hosszabb vérzési idő;
- súlyos allergiás reakciók, beleértve a bőr kiterjedt felhólyagosodását és hámlását;

- mentális problémák, mint pl. nem létező hangok hallása, dolgok látása;
- ájulás;
- a gondolkodás vagy a beszéd zavara, rángatózó mozgás, mely főleg a kezét érinti, amelyet nem tud kontrollálni;
- sztrók – amelynek jele a fájdalom, gyengeség, zsibbadás vagy bizsergés a végtagokban;
- sötét folt a látótérben;
- szívelégtelenség vagy szívroham, amely a szívverés leállítását és halált okozhat, szívritmusproblémák hirtelen halállal;
- vérrögök a lábban (mélyvénás trombózis) – amelynek jele a láb erős fájdalma vagy duzzanata;
- vérrögök a tüdőben (tüdőembólia) – amelynek jele a légszomj vagy a lélegzéskor jelentkező fájdalom;
- gyomor- vagy bélvérzés, amelynek jele a vérhányás vagy vér a székletben;
- bélelzáródás (intesztinális obstrukció), főleg a vékonybél utolsó szakaszában. Az elzáródás megakadályozza, hogy a béltartalom a vastagbélbe kerüljön, amelynek jele a puffadás, hányás, súlyos székrekedés, étvágytalanság és görcsök;
- „hemolitikus-urémias szindróma”, amely a vörösvértestek szétesésével (hemolízis) járó állapot veseelégtelenséggel vagy anélkül;
- „pancitopénia”, a vér minden sejtjét (vörös- és fehérvérsejteket és vérlemezkéket egyaránt) érintő sejtszámcsökkenés, amely vérvizsgálatból mutatható ki;
- a bőr nagy területen jelentkező, lilás elszíneződése (trombotikus trombocitopénia purpura);
- arc- vagy nyelvduzzanat;
- depresszió;
- kettős látás;
- emlőfájdalom;
- a mellékvese elégtelen működése, amely gyengeséget, kimerültséget, étvágytalanságot, bőrelszíneződést okozhat;
- az agyalapi mirigy elégtelen működése, amely a férfi és női nemi szervek működésére ható hormonok csökkenését okozza a vérben;
- hallászavar
- pszeudoaldoszteronizmus, ami magas vérnyomást és alacsony káliumszintet (vérvizsgálattal mutatható ki) okoz.

**Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg**

- a betegek egy része a Posaconazole Accord bevétele után fellépő zavartságról is beszámolt.

Értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fent felsorolt mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Posaconazole Accordot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Posaconazole Accord?**

A Posaconazole Accord hatóanyaga a pozakonazol. 100 mg pozakonazol tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevők: metakrilsav – etil-akrilát-kopolimer (1:1), trietil-citrát (E1505), xilit (E967) hidroxipropilcellulóz (E463, propil-gallát (E310), mikrokristályos cellulóz (E460), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-sztearil-fumarát, polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum (E553b), sárga vas-oxid (E172)

### **Milyen a Posaconazole Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Posaconazole Accord gyomornedv-ellenálló tablettá sárga bevonatú, kapszula formájú, körülbelül 17,5 mm hosszúságú és 6,7 mm szélességű, egyik oldalán „100P” mélynyomású jelzéssel ellátott, másik oldalán jelzés nélküli tablettá.

24 db vagy 96 db tablettá nem perforált buborékcsomagolásban vagy adagonként perforált buborékcsomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta, Barcelona,

08039 Barcelona, Spanyolország

### **Gyártó**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.

17, Athinon Street

Ergates Industrial Area

2643 Nicosia

Ciprus

Laboratori Fundacio Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,

Barcelona, 08040, Spanyolország

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Hollandia

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000

Málta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található