

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Posaconazole Accord 100 mg skrandyje neirios tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Skrandyje neiri tabletė.

Geltona dengta, kapsulės formos maždaug 17,5 mm ilgio ir 6,7 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „100P“, o kita pusė lygi.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Posaconazole Accord yra skirtas gydyti suaugusiuosius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis (žr. 5.1 skyrių):

- invazine aspergilioze;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia liga arba amfotericino B netoleruoja;
- chromoblastomikoze ar micetoma, kai pacientas serga itrakonazolui atsparia liga arba itrakonazolo netoleruoja;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia liga arba šių vaistinių preparatų netoleruoja.

Atsparumas vaistiniam preparatui yra apibrėžiamas kaip būklė, kai ne trumpiau kaip 7 dienas vartojant gydomąją vaistinių preparatų nuo grybelių dozę infekcinis procesas progresuoja arba paciento būklė negerėja.

Posaconazole Accord taip pat yra skirtas grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai taikyti:

- pacientams, kuriems taikoma ūminės mielogeninės leukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukianti chemoterapija, kuri, tikėtina, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- pacientams, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP; angl. *HSCT*) yra taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija norint išvengti ligos „transplantatas prieš šeimininką“ bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis grybelinių infekcijų valdymo arba pacientų, kuriems yra didelė rizika ir kuriems pozakonazolas skiriamas vartoti profilaktikai, palaikomojo gydymo patirties.

### **Posaconazole Accord tablečių nekeičiamumas su pozakonazolo geriamąja suspensija**

Tablečių ir geriamosios suspensijos keisti vienos kita negalima, kadangi skiriasi šių dviejų farmacinių formų dozavimo dažnis, vartojimas valgio metu ir pasiekama vaistinio preparato koncentracija kraujo plazmoje. Taigi, laikykitės kiekvienai farmacinei formai nustatytų rekomenduojamų dozių .

## Dozavimas

Posaconazole Accord taip pat yra tiekiamas 40 mg/ml geriamosios suspensijos ir 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui forma. Posaconazole Accord tabletės yra tinkamesnė farmacinė forma susidaryti optimaliai pozakonazolo koncentracijai plazmoje ir įprastai užtikrina didesnę vaistinio preparato koncentraciją plazmoje negu Posaconazole Accord geriamoji suspensija.

Rekomenduojamos dozės yra pateiktos 1 lentelėje.

### **1 lentelė.** Rekomenduojama dozė pagal indikaciją

<b>Indikacija</b>	<b>Dozė ir gydymo trukmė (žr. 5.2 skyrių)</b>
Invazinės aspergiliozės gydymas	Pirmąją parą vartojama išotinuojanti dozė – po 300 mg (tris tabletes po 100 mg arba 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletes po 100 mg arba 300 mg koncentrato infuziniam tirpalui) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę tabletėmis galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Rekomenduojama bendra gydymo trukmė yra 6-12 savaičių. Jei kliniškai reikalinga, intraveninį ir geriamąjį vartojimo būdus galima keisti vieną kitu.
Atspari grybelių sukelta invazinė infekcinė liga (GII) / Pacientai, kuriems diagnozuota GII, netoleruojantys gydymo pirmo pasirinkimo vaistiniais preparatais	Pirmąją parą vartojama išotinuojanti dozė – po 300 mg (tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletes po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Gydymo trukmė priklauso nuo ligos sunkumo, sveikimo po imunosupresinio gydymo ir klinikinio atsako.
Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktika	Pirmąją parą vartojama išotinuojanti dozė – po 300 mg (tris tabletes po 100 mg) du kartus per parą, po to vartojama 300 mg (trys tabletes po 100 mg) vieną kartą per parą. Kiekvieną dozę galima vartoti nepriklausomai nuo valgio. Gydymo trukmė priklauso nuo sveikimo po neutropenijos ar imunosupresijos. Ūmine mielogenine leukemija ar mielodisplaziniu sindromu sergantiems pacientams profilaktiką Posaconazole Accord pradėti taikyti reikia keletą dienų prieš numatomą neutropenijos pradžią ir tęsti 7 dienas po to, kai neutrofilų kiekis tampa didesnis už 500 ląstelių/mm <sup>3</sup> .

### Ypatingos pacientų grupės

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Manoma, kad inkstų veiklos sutrikimas pozakonazolo farmakokinetikai įtakos neturi, todėl rekomenduojama dozės nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Nedaug duomenų apie kepenų veiklos sutrikimų (įskaitant C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją lėtinę kepenų ligą) įtaką pozakonazolo farmakokinetikai įrodo ekspozicijos kraujo plazmoje padidėjimas, palyginus su tiriamaisiais, kurių kepenų veikla normali, tačiau dėl to vaistinio preparato dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje rekomenduojama gydyti atsargiai.

#### *Vaikų populiacija*

Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Posaconazole Accord galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Šias tabletes būtina nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu, jų traiškyti, kramtyti ar laužyti negalima.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su skalsių alkaloidais (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A4 fermentų substratais terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu, nes gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, dėl ko gali pailgėti QTc intervalas bei retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartojimas kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais simvastatinu, lovastatinu ir atorvastatinu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su venetoklaksu gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje ir dozės didinimo laikotarpiu lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Padidėjęs jautrumas

Duomenų apie kryžminį jautrumą tarp pozakonazolo ir kitų azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų nėra. Pacientams, kurių jautrumas kitiems azolams yra padidėjęs, pozakonazolo skirti reikia atsargiai.

#### Toksinis poveikis kepenims

Gydymo pozakonazolu metu yra pastebėtos kepenų reakcijos (pvz., nedaug arba vidutiniškai padidėjo ALAT, ASAT, šarminės fosfatazės ar bendrojo bilirubino koncentracija ir (arba) pasireiškė hepatito klinikiniai simptomai). Nutraukus gydymą padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys įprastai sugrįždavo į buvusius, o kartais jie atsistatydavo ir nenutraukus gydymo. Yra pastebėta retų, dar sunkesnių ir pasibaigusių mirtimi, kepenų reakcijų.

Dėl nepakankamos klinikinės patirties ir galimos didesnės pozakonazolo koncentracijos pacientų, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, kraujo plazmoje, tokiems pacientams pozakonazolą skirti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

#### Kepenų veiklos stebėsena

Kepenų veiklos tyrimų rodmenys turi būti vertinami gydymo pozakonazolu pradžioje bei gydymo kurso metu. Pacientus, kuriems gydymo pozakonazolu metu nustatomi pakitę kepenų veiklos rodmenys, būtina įprastai stebėti, ar nesivysto sunkesnė kepenų pažeida. Paciento ligos valdymas turi apimti ir laboratorinį kepenų veiklos vertinimą (ypač kepenų fermentų ir bilirubino kiekio). Atsiradus klinikinį požymių ir simptomų, rodančių, kad vystosi kepenų liga, pozakonazolo vartojimą reikia nutraukti.

#### QTc pailgėjimas

Kai kurie azolai yra siejami su QTc intervalo pailgėjimu. Kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 fermentų substratai ir žinomi ilgina QTc intervalą, pozakonazolo skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Pozakonazolo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra pro-aritminių būklių, tokių kaip:

- įgimtas ar įgytas QTc intervalo pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač esant širdies nepakankamumui;
- sinusinė bradikardija;
- simptominė aritmija;
- kartu vartojama vaistinių preparatų, žinomai ilginančių QTc intervalą (kitų, nei išvardyti 4.3 skyriuje).

Prieš pradėdant gydymą ir gydant pozakonazolu, būtina stebėti elektrolitų, ypač kalio, magnio ar kalcio, pusiausvyros sutrikimus ir juos atitinkamai koreguoti.

#### Vaistų sąveika

Pozakonazolas yra CYP3A4 inhibitorius, kurį kartu su kitais CYP3A4 fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais derėtų skirti tik esant tam tikroms specifinėms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

#### Midazolamas ir kiti benzodiazepinai

Kadangi kyla raminamojo poveikio pailgėjimo ar galimo kvėpavimo slopinimo pavojus, pozakonazolą kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu), galima skirti tik jeigu tai neabejotinai būtina. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų koreguoti CYP3A4 metabolizuojamo benzodiazepino dozės (žr. 4.5 skyrių).

#### Toksinis vinkristino poveikis

Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta toksinio poveikio nervų sistemai atvejų ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant traukulius, periferinę neuropatiją, sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą ir paralyžinį žarnų nepraeinamumą. Pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių (žr. 4.5 skyrių).

#### Toksinis venetoklakso poveikis

Vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, įskaitant pozakonazolą, kartu su CYP3A4 substratu venetoklakso, gali padidėti toksinio venetoklakso poveikio tikimybė, įskaitant riziką pasireikšti navikų irimo sindromui ir neutropenijai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Išsamios rekomendacijos pateikiamos venetoklakso PCS.

#### Rifamicinų grupės antibakteriniai vaistiniai preparatai (rifampicinas, rifabutinas), kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių (fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, primidonas) ir efavirenasas.

Vartojant pozakonazolo kartu su šiais vaistiniais preparatais jo koncentracija gali reikšmingai sumažėti, todėl reikia vengti šiuos vaistinius preparatus skirti kartu su pozakonazolu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

#### Ekspozicija plazmoje

Pozakonazolo koncentracija plazmoje pavartojus pozakonazolo tablečių paprastai yra didesnė nei susidaro pavartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos. Laikui bėgant kai kurių pozakonazolo tabletes vartojančių pacientų plazmoje pozakonazolo koncentracija gali padidėti (žr. 5.2 skyrių).

#### Virškinimo trakto sutrikimas

Duomenų apie farmakokinetiką pacientų organizme, kuriems yra stiprus virškinimo trakto sutrikimas (pavyzdžiui, sunkus viduriavimas), yra nedaug. Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems pasireiškia sunkus viduriavimas arba vėmimas, dėl galimo grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkio.

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis pozakonazolui

Pozakonazolas yra metabolizuojamas uridindifosfato (UDF) gliukuronizacijos būdu (II fazės fermentai) ir yra p-glikoproteino (P-gp) ištekėjimo *in vitro* substratas. Taigi, tokio metabolizmo kelio inhibitoriai (pvz., verapamilis, ciklosporinas, chinidinas, klaritromicinas, eritromicinas ir pan.) ar induktoriai (pvz., rifampicinas, rifabutinas, kai kurie vaistiniai preparatai nuo traukulių ir pan.) gali pozakonazolo koncentraciją plazmoje, atitinkamai, padidinti arba sumažinti.

#### *Rifabutinas*

Rifabutinas (300 mg vieną kartą per parą) sumažino pozakonazolo  $C_{max}$  (didžiausią koncentraciją plazmoje) ir AUC (plotą po koncentracijos ir laiko kreivę), atitinkamai, iki 57 % ir 51 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su rifabutinu ar panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu), nebent nauda pacientui nusveria riziką. Taip pat žiūrėkite į toliau pateiktą pozakonazolo poveikį rifabutino koncentracijai plazmoje.

#### *Efavirezas*

Efavirezas (400 mg vieną kartą per parą) pozakonazolo  $C_{max}$  ir AUC sumažino, atitinkamai, 45 % ir 50 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su efavireznu, nebent nauda pacientui nusveria riziką.

#### *Fozamprenaviras*

Vartojant fozamprenaviro kartu su pozakonazolu gali sumažėti pozakonazolo koncentracija plazmoje. Jeigu juos būtina vartoti kartu, rekomenduojama atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos proveržio. Kartotinių fozamprenaviro dozių (10 dienų po 700 mg du kartus per parą) vartojimas sumažino pozakonazolo geriamosios suspensijos (1-ąją parą vartojus 200 mg, 2-ąją parą vartojus du kartus po 200 mg, o po to 8 dienas vartojus po 400 mg du kartus per parą)  $C_{max}$  ir AUC, atitinkamai, 21 % ir 23 %. Pozakonazolo poveikis fozamprenaviro koncentracijai, kai fozamprenaviras vartojamas kartu su ritonaviru, nėra žinomas.

#### *Fenitoinas*

Fenitoinas (200 mg vieną kartą per parą) sumažino pozakonazolo  $C_{max}$  ir AUC, atitinkamai, 41 % ir 50 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su fenitoinu ar panašiais fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, primidonu), nebent nauda pacientui nusveria riziką.

#### *H<sub>2</sub> receptorių antagonistai ir protonų siurblio inhibitoriai*

Pozakonazolo tabletes vartojus kartu su antacidiniais vaistais, H<sub>2</sub> receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, kliniškai reikšmingo poveikio nepastebėta. Pozakonazolo tabletes skiriant kartu su antacidiniais vaistiniais preparatais, H<sub>2</sub> receptorių antagonistais ir protonų siurblio inhibitoriais, pozakonazolo tablečių dozės koreguoti nereikia.

### Pozakonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pozakonazolas yra stiprus CYP3A4 fermentų inhibitorius. Pozakonazolo vartojant kartu su CYP3A4 substratais, ekspozicija jais gali labai padidėti (tai rodo toliau pateikti duomenys apie poveikį takrolimuzui, sirolimuzui, atazanavirui ir midazolamui). Pozakonazolą kartu su į veną vartojamais CYP3A4 substratais patartina skirti atsargiai, be to, gali prireikti sumažinti CYP3A4 substrato dozę. Jeigu pozakonazolas yra skiriamas kartu su geriamaisiais CYP3A4 substratais, dėl kurių koncentracijos plazmoje padidėjimo gali išsivystyti nepriimtinos nepageidaujamos reakcijos, reikia atidžiai stebėti CYP3A4 substratų koncentraciją plazmoje ir (arba) nepageidaujamas reakcijas ir, prireikus, koreguoti dozę. Keli sąveikos tyrimai buvo atlikti su sveikais savanoriais: jų organizme ekspozicija pozakonazolu buvo didesnė, nei tokia pačią dozę vartojusių pacientų organizme.

Pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratams pacientų organizme galėtų būti kiek mažesnis, negu nustatytasis sveikų savanorių organizme, be to, tikėtina, kad įvairiems pacientams jis skirsis, kadangi pacientų organizme ekspozicija pozakonazolu svyruoja. Kartu vartojamo pozakonazolo poveikis CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje gali svyruoti ir to paties paciento organizme.

*Terfenadinas, astemizolas, cisapridas, pimozidas, halofantrinas ir chinidinas (CYP3A4 substratai)*  
Pozakonazolą skirti kartu su terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu ar chinidinu draudžiama. Juos vartojant kartu gali padidėti minėtų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje, pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti *torsades de pointes* (žr. 4.3 skyrių).

#### *Skalsių alkaloidai*

Pozakonazolas gali didinti skalsių alkaloidų (ergotamino ir dihidroergotamino) koncentraciją plazmoje ir tokiu būdu sukelti ergotizmą. Pozakonazolą skirti kartu su skalsių alkaloidais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

*HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., simvastatinas, lovastatinas ir atorvastatinas)*

Pozakonazolas gali reikšmingai padidinti HMG-CoA reduktazės inhibitorių, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Gydytą šiais HMG-CoA reduktazės inhibitoriais gydymo pozakonazolu metu reikia nutraukti, kadangi statinų koncentracijos padidėjimas yra susijęs su rbdomiolize (žr. 4.3 skyrių).

#### *Vinka alkaloidai*

Daugelis vinka alkaloidų (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) yra CYP3A4 fermentų substratai. Vartojant azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, kartu su vinkristinu nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Vartojant pozakonazolą gali padidėti vinka alkaloidų koncentracijos plazmoje ir dėl to gali pasireikšti toksinis poveikis nervų sistemai ir kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų. Todėl pacientams, kurie vartoja vinka alkaloidų, įskaitant vinkristiną, azolų grupės priešgrybelinių vaistinių preparatų, įskaitant pozakonazolą, svarstykite skirti tik tais atvejais, kai šiems pacientams nėra kitokio priešgrybelinio gydymo pasirinkimo galimybių.

#### *Rifabutinas*

Pozakonazolas padidino rifabutino  $C_{max}$  31 %, o AUC – 72 %. Reikia vengti pozakonazolo skirti kartu su rifabutinu, nebent nauda pacientui nusveria riziką (taip pat žiūrėkite į aukščiau pateiktą rifabutino poveikį pozakonazolo koncentracijai plazmoje). Jeigu šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, rekomenduojama stebėti visų kraujo ląstelių kiekį ir nepageidaujamas reakcijas, susijusias su padidėjusia rifabutino koncentracija (pvz., uveitas).

#### *Sirolimuzas*

Sveikiems savanoriams vartojant kartotines pozakonazolo geriamosios suspensijos dozes (16 dienų po 400 mg du kartus per parą), sirolimuzo (vienkartinės 2 mg dozės)  $C_{max}$  ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 6,7 karto ir 8,9 karto (nuo 3,1 iki 17,5 karto). Pozakonazolo poveikis sirolimuzui paciento organizme nėra žinomas, bet tikėtina, kad dėl variabilios ekspozicijos pozakonazolu skirtingų pacientų organizme jis bus kintantis. Pozakonazolo skirti kartu su sirolimuzu nerekomenduojama, jeigu tik įmanoma, tokio derinio reikia vengti. Jeigu manoma, kad šį derinį skirti būtina, pradedant gydymą pozakonazolu sirolimuzo dozę rekomenduojama labai sumažinti ir labai dažnai matuoti sirolimuzo koncentraciją kraujyje. Sirolimuzo koncentraciją būtina matuoti pradedant gydymą pozakonazolu, abiejų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu bei baigiant gydymą pozakonazolu, o sirolimuzo dozę atitinkamai koreguoti. Reikia turėti omenyje, kad kartu su pozakonazolu vartojamo sirolimuzo mažiausios koncentracijos (prieš skiriant kitą dozę) ir AUC santykis pakinta. Dėl tokio poveikio prieš tai įprastos gydymosi koncentracijos ribose buvusi sirolimuzo koncentracija, gali tapti subterapine. Dėl to būtina siekti, kad sirolimuzo koncentracija, būtų ties viršutine įprastos terapinės koncentracijos riba, be to, reikia atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus, laboratorinių tyrimų bei audinių biopato tyrimo duomenis.

#### *Ciklosporinas*

Pacientams, kurie po širdies persodinimo operacijos vartojo pastovią ciklosporino dozę, 200 mg

pozakonazolo vieną kartą per parą dozė padidino ciklosporino koncentraciją tiek, kad reikėjo mažinti jo dozę. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu, padidėjus ciklosporino koncentracijai, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neurotoksinį poveikį ir vieną mirtiną leukoencefalopatijos atvejį. Prieš pradėdant pozakonazolu gydyti ciklosporiną jau vartojantį pacientą, ciklosporino dozę reikia sumažinti (pvz., maždaug iki trijų ketvirtadalių buvusios dozės). Minėtų vaistinių preparatų derinio vartojimo metu ir baigus gydymą pozakonazolu, reikia atidžiai tikrinti ciklosporino koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti ciklosporino dozę.

#### *Takrolimuzas*

Pozakonazolas padidino takrolimuzo (vienkartinė 0,05 mg/kg kūno svorio dozė)  $C_{max}$  121 %, o AUC – 358 %. Klinikinių veiksmingumo tyrimų metu buvo nustatyta kliniškai reikšminga sąveika, dėl kurios pacientą reikėjo gydyti ligoninėje ir (arba) pozakonazolo vartojimą nutraukti. Jeigu pacientą, jau vartojantį takrolimuzą, pradėdama gydyti pozakonazolu, takrolimuzo dozę reikia sumažinti (pvz., iki maždaug trečdaliao pradinės dozės). Po to gydant pozakonazolu ir nutraukus jo vartojimą, reikia atidžiai tikrinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus keisti takrolimuzo dozę.

#### *ŽIV proteazės inhibitoriai*

Kadangi ŽIV proteazės inhibitoriai yra CYP3A4 substratai, tikėtina, kad pozakonazolas didins šių antiretrovirusinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (po 400 mg du kartus per parą) kartu su atazanaviru (300 mg kartą per parą), atazanaviro  $C_{max}$  ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 2,6 karto ir 3,7 karto (nuo 1,2 iki 26 kartų). 7 dienas sveikiems savanoriams vartojus pozakonazolo geriamosios suspensijos (po 400 mg du kartus per parą) kartu su atazanaviru bei ritonaviru (atitinkamai, 300 mg ir 100 mg vieną kartą per parą), atazanaviro  $C_{max}$  ir AUC padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 1,5 karto ir 2,5 karto (nuo 0,9 iki 4,1 karto). Gydymo vien atazanaviru ar atazanaviru ir ritonaviru deriniu papildymas pozakonazolu buvo susijęs su bilirubino koncentracijos plazmoje padidėjimu. Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti antiretrovirusinių vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai, sukiamas nepageidaujamas reakcijas ir toksinį poveikį.

#### *Midazolamas ir kiti CYP3A4 metabolizuojami benzodiazepinai*

Tyrimo su sveikais savanoriais metu pozakonazolo geriamoji suspensija (10 dienų vartota 200 mg dozė kartą per parą) ekspoziciją (AUC) į veną vartotu midazolamu (0,05 mg/kg kūno svorio) padidino 83 %. Kito tyrimo su sveikais savanoriais metu kartotinės pozakonazolo geriamosios suspensijos dozės (7 dienas po 200 mg du kartus per parą) į veną vartoto midazolamo (0,4 mg vienkartinė dozė)  $C_{max}$  padidino vidutiniškai 1,3 karto, o AUC – 4,6 karto (nuo 1,7 iki 6,4 karto). 7 dienas du kartus per parą vartota 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozė į veną vartoto midazolamo  $C_{max}$  padidino vidutiniškai 1,6 karto, o AUC – 6,2 karto (nuo 1,6 iki 7,6 karto). Abi pozakonazolo dozės geriamojo midazolamo (vienkartinė 2 mg dozė)  $C_{max}$  ir AUC padidino, atitinkamai, 2,2 karto ir 4,5 karto. Be to, pozakonazolo geriamoji suspensija (200 mg arba 400 mg dozė) pailgino vidutinį galutinį midazolamo pusinės eliminacijos laiką nuo maždaug 3-4 valandų iki 8-10 valandų (minėtus vaistinius preparatus vartojus kartu).

Kadangi pozakonazolo vartojant kartu su bet kuriuo benzodiazepinu, metabolizuojamu dalyvaujant CYP3A4 (pvz., midazolamu, triazolamu, alprazolamu) kyla raminamojo poveikio pailgėjimo pavojus, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia koreguoti dozės (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kalcio kanalų blokatoriai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 fermentai (pvz., diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nifedipinas)*

Vartojant kartu su pozakonazolu, rekomenduojama dažnai stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų į kalcio kanalų blokatorius ir jų toksinio poveikio. Gali reikėti keisti kalcio kanalų blokatorių dozę.

#### *Digoksinas*

Gydymas kitais azolais yra susijęs su digoksino koncentracijos padidėjimu. Taigi, pozakonazolas gali didinti digoksino koncentraciją plazmoje ir, prieš pradėdant gydyti pozakonazolu ar nutraukus jo vartojimą, reikia tikrinti digoksino koncentraciją kraujyje.

#### *Sulfonilurėjos dariniai*

Glipizidą vartojant kartu su pozakonazolu, kai kurių sveikų savanorių kraujyje sumažėjo gliukozės



koncentracija. Pacientams diabetikams rekomenduojama stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje.

#### *All-trans retinoinė rūgštis (ATRA) arba tretinoinas*

Kadangi ATRA metabolizuoja kepenų CYP450 fermentai, o ypač CYP3A4, skiriant kartu su pozakonazolu, kuris yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, gali padidėti tretinoino ekspozicija ir dėl to sustiprėti toksinis jo poveikis (ypatingai pasireikšti hiperkalcemija). Gydomo pozakonazolu laikotarpiu ir keletą dienų po gydymo pabaigos reikia stebėti kalcio koncentraciją serume ir prireikus apsvarstyti atitinkamai koreguoti tretinoino dozę.

#### *Venetoklaksas*

12 pacientų paskyrus 300 mg pozakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozę kartu su 50 mg arba 100 mg venetoklakso dozėmis 7 dienas bei lyginant su vien 400 mg venetoklakso dozių vartojimu nustatyta, kad venetoklakso  $C_{max}$  rodmuo padidėjo atitinkamai 1,6 karto ir 1,9 karto, o AUC rodmuo padidėjo atitinkamai 1,9 karto ir 2,4 karto (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žiūrėkite venetoklakso PCS.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Informacijos apie pozakonazolo skyrimą nėščioms moterims nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vaisingos moterys gydymo metu turi naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu. Pozakonazolo nėštumo metu vartoti negalima, nebent nauda motinai neabejotinai nusveria galimą riziką vaisiui.

#### Žindymas

Pozakonazolas prasiskverbia į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Ar pozakonazolo patenka į motinos pieną, netirta. Jeigu skiriamas gydymas pozakonazolu, žindymą būtina nutraukti.

#### Vaisingumas

Pozakonazolas, skirtas žiurkių patinams iki 180 mg/kg (3,4 karto didesnė dozė už 300 mg tablečių, remiantis pusiausvyrine koncentracija pacientų kraujo plazmoje) arba žiurkių patelėms iki 45 mg/kg (2,6 karto didesnė dozė už 300 mg tablečių, remiantis pusiausvyrine koncentracija pacientų kraujo plazmoje) doze, jų vaisingumo neveikė. Klinikinės patirties, įvertinančios pozakonazolo poveikį žmonių vaisingumui, nėra.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kadangi vartojant pozakonazolą yra pastebėtos tam tikros nepageidaujamos reakcijos (pvz., galvos svaigimas, mieguistumas ir kt.), galinčios paveikti vairavimą ar mechanizmų valdymą, todėl vartoti reikia atsargiai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Saugumo duomenys daugiausia yra gauti geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų metu. Pozakonazolo geriamosios suspensijos saugumas buvo vertintas tiriant > 2 400 pacientų ir sveikų savanorių, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, bei vaistiniam preparatui esant rinkoje. Dažniausiai gauta pranešimų apie šias sunkias nepageidaujamas reakcijas: pykinimą, vėmimą, viduriavimą,

karščiavimą ir padidėjusį bilirubino kiekį.

#### *Pozakonazolo tabletės*

Pozakonazolo tablečių saugumas yra įvertintas su 104 sveikais savanoriais ir 230 pacientų, įtrauktų į grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktikos klinikinį tyrimą.

Pozakonazolo koncentrato infuziniam tirpalui ir pozakonazolo tablečių saugumas įvertintas su 288 pacientais, įtrauktais į invazinės aspergiliozės gydymo klinikinį tyrimą, iš kurių 161 pacientui buvo skirtas koncentratas infuziniam tirpalui, o 127 pacientams buvo skirta tablečių farmacinė forma.

Farmacinė forma tabletė buvo tirta tik su ŪML ir MDS sirgusiais pacientais bei su pacientais, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių transplantacijos (KKLT) buvo išsivysčiusi arba grėsė liga „transplantatas prieš šeimininką“ (LTPŠ). Ilgiausia ekspozicijos trukmė vartojant tablečių buvo trumpesnė, nei vartojant geriamosios suspensijos. Ekspozicija plazmoje vartojant farmacinę formą tabletes buvo didesnė, nei stebėta vartojant geriamąją suspensiją.

Pozakonazolo tablečių saugumas yra įvertintas su 230 pacientų, įtrauktų į pagrindinį klinikinį tyrimą. Pacientai buvo įtraukti į nepalyginamąjį pozakonazolo tablečių farmakokinetikos ir saugumo klinikinį tyrimą, kurio metu jis buvo skiriamas grybelinės infekcijos profilaktikai. Pacientų imunitetas buvo susilpnėjęs dėl gretutinių būklių, tokių kaip piktybinės kraujo ligos, neutropenija po chemoterapijos, LTPŠ, ir po KKLT. Gydymo pozakonazolu trukmės mediana buvo 28 dienos.

Dvidešimt pacientų vartojo 200 mg paros dozę, o 210 pacientų vartojo 300 mg per parą dozę (po du kartus per parą dozavimo 1-ąją dieną kiekvienoje kohortoje).

Pozakonazolo tablečių ir koncentrato infuziniam tirpalui saugumo savybės taip pat buvo ištirtos kontroliuojamo tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozę. Ilgiausia invazinės aspergiliozės gydymo trukmė buvo panaši kaip ir tiriant geriamąją suspensiją gelbstinčiajam gydymui bei buvo ilgesnė nei tiriant tabletes ar koncentratą infuziniam tirpalui profilaktiniam gydymui.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos organų sistemų klasėms, o jų dažnis pateikiamas naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni ( $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**2 lentelė.** Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato registracijos\*

<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni:	neutropenija
Nedažni:	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, blužnies infarktas
Reti:	hemolizinis ureminis sindromas, trombozinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, koagulopatija, hemoragija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Nedažni:	alerginė reakcija
Reti:	padidėjusio jautrumo reakcija
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Reti:	antinksčių nepakankamumas, gonadotropino kiekio kraujyje sumažėjimas, pseudoaldosteronizmas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Dažni:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, anoreksija, apetito sumažėjimas, hipokaliemija, hipomagnemija
Nedažni:	hiperglikemija, hipoglikemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Nedažni:	nenormalūs sapnai, sumišimo būseną, miego sutrikimas
Reti:	psichozinis sutrikimas, depresija

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Dažni:	parestezija, svaigulys, mieguistumas, galvos skausmas, skonio jutimo sutrikimas
Nedažni:	traukuliai, neuropatija, hipestezija, drebulys, afazija, nemiga
Reti:	insultas, encefalopatija, periferinė neuropatija, alpulys
<b>Akių sutrikimai</b>	
Nedažni:	neryškus matymas, šviesos baimė, sumažėjęs regėjimo aštrumas
Reti:	dvejinimasis akyse, akipločio ištrūkis
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	
Reti:	klausos pablogėjimas
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Nedažni:	ilgo QT intervalo sindromas <sup>§</sup> , pokyčiai elektrokardiogramoje <sup>§</sup> , palpitacijos, bradikardija, supraventrikulinės ekstrasistolės, tachikardija
Reti:	<i>torsade de pointes</i> , staigi mirtis, skilvelinė tachikardija, širdies ir kvėpavimo sustojimas, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažni:	hipertenzija
Nedažni:	hipotenzija, vaskulitas
Reti:	plaučių embolija, giliųjų venų trombozė
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Nedažni:	kosulys, kraujavimas iš nosies, žagsulys, nosies užgulimas, pleuros skausmas, dažnas kvėpavimas
Reti:	plaučių hipertenzija, intersticinė pneumonija, pneumonitas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni:	pykinimas
Dažni:	vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, nevirškinimas, burnos sausmė, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, nemalonus pojūtis išangėje
Nedažni:	pankreatitas, pilvo tempimas, žarnų uždegimas, nemalonus pojūtis epigastriume, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos edema
Reti:	kraujavimas iš skrandžio ir žarnų, žarnų nepraeinamumas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažni:	kepenų veiklos tyrimų rodiklių padidėjimas (ALT padidėjimas, AST padidėjimas, bilirubino kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, GGT kiekio padidėjimas)
Nedažni:	kepenų ląstelių pažeidimas, hepatitas, gelta, kepenų padidėjimas, cholestazė, toksinis poveikis kepenims, kepenų veiklos sutrikimas
Reti:	kepenų veiklos nepakankamumas, cholestazinis hepatitas, kepenų ir blužnies padidėjimas, kepenų skausmingumas, nevalingi trūkčiojantys galūnių judesiai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Dažni:	išbėrimas, niežulys
Nedažni:	burnos išopėjimas, alopecija, dermatitas, paraudimas, petechijos
Reti:	Stivenso ir Džonsono sindromas, pūslelinis išbėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Nedažni:	nugaros skausmas, sprando skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, skausmas galūnėse
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Nedažni:	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas, inkstų veiklos

	nepakankamumas, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas
Reti:	inkstų kanalėlių acidozė, intersticinis nefritas
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Nedažni:	mėnesinių sutrikimas
Reti:	krūtų skausmas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Dažni:	karščiavimas, astenija, nuovargis
Nedažni:	edema, skausmas, šaltkrėtis, negalavimas, nemalonus pojūtis krūtinėje, vaistinio preparato netoleravimas, nervingumas, gleivinės uždegimas
Reti:	liežuvio edema, veido edema
<b>Tyrimai</b>	
Nedažni:	vaistinio preparato koncentracijos kraujyje pokyčiai, fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas, nenormalus krūtinės radiologinis tyrimas

\* remiantis nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis vartojant geriamąją suspensiją, skrandyje neirias tabletes ir koncentratą infuziniam tirpalui.

§ žr. 4.4 skyrių

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*

Pozakonazolo geriamosios suspensijos poregistracinės stebėsenos metu yra pastebėta mirtį nulėmusios sunkios kepenų pažaidos atvejų (žr. 4.4 skyrių).

##### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Pozakonazolo tablečių perdozavusių pacientų gydymo patirties nėra.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems iki 1 600 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozėmis per parą, nepasireiškė kitokių nepageidaujamų reakcijų, nei mažesnes dozes vartojusiems pacientams. Nustatytas netyčinio perdozavimo atvejis pacientui, kuris pozakonazolo geriamosios suspensijos vartojo 3 dienas po 1 200 mg du kartus per parą. Tyrėjas nepageidaujamų reakcijų nenustatė.

Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas. Specialaus gydymo pozakonazolo perdozavimo atveju nėra. Galėtų būti taikomas palaikomasis gydymas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sisteminiai priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, Triazolo ir tetrazolo dariniai  
ATC kodas: J02AC04.

#### Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14-alfa-demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio biosintezės etapą.

## Mikrobiologija

Įrodyta, kad pozakonazolas *in vitro* veikia prieš šiuos mikroorganizmus: *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* rūšis (*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* ir *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis. Nors mikrobiologinių tyrimų duomenys rodo, kad pozakonazolas veikia prieš *Rhizomucor*, *Mucor* ir *Rhizopus* rūšis, tačiau pozakonazolo veiksmingumo prieš šiuos sukėlėjus įvertinimui šiuo metu klinikinių tyrimų duomenų nepakanka.

Toliau pateikiami turimi *in vitro* duomenys, tačiau jų klinikinė reikšmė nežinoma. Stebėjimo tyrimo su > 3 000 klinikinėmis pelėsinų grybelių padermėmis, gautomis 2010-2018 metais, duomenimis 90 % ne *Aspergillus* tipo grybelių buvo nustatyta toliau nurodyta *in vitro* minimali slopinamoji koncentracija (MSK): *Mucorales* spp (n = 81) – 1 mg/l; *Scedosporium apiospermum* / *S. boydii* (n = 65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n = 15) – 0,5 mg/l ir *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) – 1 mg/l.

## Atsparumas

Klinikinėje praktikoje yra nustatytos padermės, kurių jautrumas pozakonazolui sumažėjęs. Pagrindinis atsparumo atsiradimo mechanizmas – pakaitų įgijimas baltymo taikinio CYP51 struktūroje.

Epidemiologiniai ribiniai dydžiai (angl. epidemiological Cut-off (ECOFF)) *Aspergillus* spp. Pozakonazolo ECOFF dydžiai, natūralią populiaciją atskiriantys nuo atsparumą įgijusių padermių, yra nustatyti taikant EUCAST metodologiją.

EUCAST ECOFF dydžiai:

- *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.

Duomenų nustatyti kliniškes ECOFF ribines vertes *Aspergillus* spp. šiuo metu nepakanka.

## Ribinės vertės

Pozakonazolo EUCAST MSK ribinės vertės (jautrus (S), atsparus (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.

Duomenų nustatyti kliniškes ribines vertes kitoms *Candida* rūšims šiuo metu nepakanka.

## Deriniai su kitais priešgrybeliniais vaistiniais preparatais

Gydymas priešgrybelinių vaistinių preparatų deriniu negali mažinti nei pozakonazolo, nei kitų vaistinių preparatų veiksmingumo, tačiau klinikinių duomenų, kad gydymas vaistinių preparatų deriniu sustiprintų gydymą poveikį, iki šiol negauta.

## Klinikinė patirtis

Pozakonazolo saugumas ir veiksmingumas pacientams gydant invazinę aspergiliozę buvo įvertintas atlikus dvigubai koduotą kontroliuojamą tyrimą (69 tyrimą), kuriame dalyvavo 575 pacientai su patvirtinta, tikėtina arba galima invazine grybelių sukelta infekcija pagal EORTC/MSG kriterijus.

Pacientams buvo skiriamas gydymas pozakonazolo (n = 288) koncentratu infuziniam tirpalui arba tabletėmis, skiriant po 300 mg dozę vieną kartą per parą (1-ąją dieną skiriant du kartus per parą).

Palyginamosios grupės pacientams buvo skiriamas gydymas vorikonazolu (n = 287), jo leidžiant į veną ir 1-ąją dieną skiriant po 6 mg/kg dozę du kartus per parą, o vėliau skiriant po 4 mg/kg dozę du kartus per parą, arba šio vaistinio preparato skiriant per burną (1-ąją dieną skiriant po 300 mg dozę du kartus per parą, o vėliau skiriant po 200 mg dozę du kartus per parą). Gydymo trukmės mediana buvo 67 dienos (pozakonazolo grupėje) ir 64 dienos (vorikonazolo grupėje).

Ketintų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat, ITT*) populiacijoje (kurią sudarė visi tiriamieji asmenys, gavę bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę) 288 pacientams buvo skirta pozakonazolo, o 287 pacientams buvo skirta vorikonazolo. Visos analizės (angl. *full analysis set, FAS*) populiacija yra visų ITT populiacijos tiriamųjų asmenų dalis, kuriems nepriklausomu vertinimu buvo nustatyta patvirtinta ar tikėtina invazinė aspergiliozė: 163 asmenims buvo skirta pozakonazolo, o 171 asmeniui buvo skirta vorikonazolo. Mirtingumo dėl bet kokių priežasčių ir bendrojo klinikinio atsako rodmenys šiose dvejose populiacijose pateikiami atitinkamai 3 ir 4 lentelėse.

**3 lentelė.** Pozakonazolo poveikis 1 tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozė: mirtingumas dėl bet kokių priežasčių iki 42-osios dienos ir iki 84-osios dienos ITT ir FAS populiacijose

Populiacija	Pozakonazolas		Vorikonazolas		Skirtumas* (95 % PI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mirtingumas iki 42-osios dienos ITT populiacijoje	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mirtingumas iki 84-osios dienos ITT populiacijoje	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mirtingumas iki 42-osios dienos FAS populiacijoje	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mirtingumas iki 84-osios dienos FAS populiacijoje	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

\* Koreguotas gydymo skirtumas, apskaičiuotas remiantis Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikuojant pagal randomizacijos veiksnį (mirtingumo ar blogos išeities rizika), naudojant Cochran-Mantel-Haenszel svertinę schemą.

**4 lentelė.** Pozakonazolo poveikis 1 tyrimo metu gydant invazinę aspergiliozė: bendrasis klinikinis atsakas 6-ąją savaitę ir 12-ąją savaitę FAS populiacijoje

Populiacija	Pozakonazolas		Vorikonazolas		Skirtumas* (95 % PI)
	N	Sėkmė (%)	N	Sėkmė (%)	
Bendrasis klinikinis atsakas FAS populiacijoje 6-ąją savaitę	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Bendrasis klinikinis atsakas FAS populiacijoje 12-ąją savaitę	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

\* Sėkmingas bendrasis klinikinis atsakas buvo apibrėžtas kaip išgyvenamumas su daliniu ar visišku atsaku. Koreguotas gydymo skirtumas, apskaičiuotas remiantis Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikuojant pagal randomizacijos veiksnį (mirtingumo ar blogos išeities rizika), naudojant Cochran-Mantel-Haenszel svertinę schemą.

#### Pozakonazolo tablečių jungiamųjų klinikinių tyrimų santrauka

Norint įvertinti pozakonazolo tablečių farmakokinetiką, saugumą ir toleravimą, buvo atliktas nepalyginamasis daugiacentris klinikinis tyrimas 5615. Tyrimas 5615 buvo atliktas su panašia pacientų populiacija, kokia anksčiau buvo tirta pozakonazolo geriamosios suspensijos pagrindinės klinikinių tyrimų programos metu. Klinikinio tyrimo 5615 metu gauti farmakokinetikos ir saugumo duomenys buvo prijungti prie turimų duomenų (įskaitant veiksmingumo duomenis) apie geriamąją suspensiją.

Tiriamoji populiacija buvo sudaryta iš: 1) ŪML ar MDS sirgusių pacientų, kuriems neseniai buvo taikyta chemoterapija ir po to išsivystė ar buvo tikėtina, kad išsivystys, reikšminga neutropenija, arba 2) pacientų, kuriems buvo atlikta KKLТ ir jie vartojo imunitetą slopinančius vaistinius preparatus ligos „transplantatas prieš šeimininką“ profilaktikai ar gydymui. Buvo vertintos dvi skirtingo dozavimo grupės: 1-ąją dieną po 200 mg du kartus per parą ir toliau 200 mg vieną kartą per parą (IA dalis), arba 1-ąją dieną po 300 mg du kartus per parą ir toliau 300 mg vieną kartą per parą (IB dalis ir 2 dalis).

Visų I dalies ir tam tikro II dalies pogrupio tiriamųjų mėginių serija farmakokinetikos tyrimams buvo renkama 1-ąją dieną ir nusistovėjus pusiausvyrai 8-ąją dieną. Dar daugiau, nusistovėjus pusiausvyrai pavieniai mėginiai FK tyrimams buvo imami likus kelioms dienoms iki kitos dozės vartojimo ( $C_{min}$ ) iš didesnės tiriamųjų populiacijos. Remiantis  $C_{min}$  koncentracijos vidurkiu, prognozuojama vidutinė koncentracija ( $C_{AV}$ ) galėtų būti apskaičiuota pagal 186 tiriamųjų, vartojusių 300 mg dozę, duomenis.  $C_{AV}$  pacientų organizme FK analizė nustatė, kad 81 % tiriamųjų, gydytų 300 mg per parą doze, pasiekė pastovią prognozuojamą  $C_{AV}$  tarp 500 - 2500 ng/ml. Vieno tiriamojo (< 1 %) organizme prognozuojama  $C_{AV}$  buvo mažesnė nei 500 ng/ml, o 19 % tiriamųjų organizme prognozuojama  $C_{AV}$  buvo didesnė nei 2500 ng/ml. Nusistovėjus pusiausvyrai, tiriamųjų vidutinė prognozuojama  $C_{AV}$  buvo 1970 ng/ml.

3 lentelėje pateiktas palyginimas, pavaizduotas kvartilų analizės metodu, rodo ekspoziciją ( $C_{AV}$ ) pacientų organizme po pozakonazolo tablečių ir pozakonazolo geriamosios suspensijos gydomųjų dozių pavartojimo. Ekspozicija po tablečių pavartojimo įprastai esti didesnė (tačiau persidengia) už ekspoziciją po pozakonazolo geriamosios suspensijos išgėrimo.

**5 lentelė.** Pozakonazolo tablečių ir geriamosios suspensijos pagrindinių klinikinių tyrimų metu nustatytos  $C_{AV}$  kvartilų analizė

	Pozakonazolo tabletė	Pozakonazolo geriamoji suspensija		
	Profilaktika esant ŪML ar KKLТ Tyrimas 5615	Profilaktika esant LTPŠ Tyrimas 316	Profilaktika esant neutropenijai Tyrimas 1899	Gydymas - Invazinė Aspergiliozė Tyrimas 0041
	300 mg per parą (1-ąją dieną du kartus po 300 mg per parą)*	po 200 mg tris kartus per parą	po 200 mg tris kartus per parą	po 200 mg keturis kartus per parą (hospitalizavus), vėliau po 400 mg du kartus per parą
<b>Kvartilis</b>	$pC_{AV}$ ribos (ng/ml)	$C_{AV}$ Range (ng/ml)	$C_{AV}$ Range (ng/ml)	$C_{AV}$ Range (ng/ml)
<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
$pC_{AV}$ : numanoma $C_{AV}$ $C_{AV}$ = esant pusiausvyrai išmatuota vidutinė koncentracija				

#### Pozakonazolo geriamosios suspensijos klinikinių tyrimų santrauka

##### *Invazinė aspergiliozė*

Gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija po 800 mg per parą, dozę vartojant per kelis kartus, buvo vertintas pagalbinio gydymo nepalyginamojo klinikinio tyrimo metu (tyrimas 0041) su pacientais, sirgusiais amfotericinui B (įskaitant liposomines farmacines formas) ar itraconazolui atsparių rūšių sukelta invazine aspergilioze, arba netoleravusiais minėtų vaistinių preparatų. Klinikinės baigtys buvo palygintos su atitinkamomis išorinės kontrolinės grupės baigtimis, nustatytomis retrospektyvinės medicininio įrašų apžvalgos metu. Išorinę kontrolinę grupę sudarė 86 pacientai, įprastai (kaip nurodyta aukščiau) gydyti tuo pačiu metu bei tuose pačiuose tyrimų centruose, kaip pozakonazolu gydyti pacientai. Daugeliu aspergiliozės atvejų buvo laikoma, kad sukėlėjas buvo atsparus ankstesniam

gydymui ir pozakonazolo (88 %), ir išorinėje kontrolinėje grupėje (79 %).

Kaip parodyta 4 lentelėje, gydymo pabaigoje sėkmingas atsakas (visiškas ar dalinis pasveikimas) buvo stebėtas 42 % pozakonazolu gydytų pacientų, lyginant su 26 % išorinės kontrolinės grupės pacientų. Vis dėlto tai nebuvo perspektyvinis, atsitiktinių imčių ir kontroliuotas klinikinis tyrimas, todėl visus rezultatus su išorine kontrolės grupe lyginti reikia apdairiai.

**4 lentelė.** Bendrasis pozakonazolo geriamosios suspensijos veiksmingumas invazinės aspergiliozės gydymo pabaigoje, lyginant su išorine kontroline grupe

	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Išorinė kontrolinė grupė
Bendrasis atsakas	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Sėkmė pagal rūšis</b>		
Patvirtinta mikologiniu tyrimu		
<i>Aspergillus</i> padermės <sup>1</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>1</sup> Įskaitant kitas rečiau pasitaikančias rūšis arba rūšis nežinoma

#### *Fusarium* spp.

11 iš 24 pacientų, kuriems buvo patvirtinta ar tikėtina fuzariozė, buvo sėkmingai gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 124 dienos, ilgiausiai - 212 dienų. Iš aštuoniolikos pacientų, kurie gydymo netoleravo ar sirgo amfotericinui B ar itraconazolui atsparia infekcija, septyni pacientai buvo priskirti reagavusiems į gydymą.

#### *Chromoblastomikozė ir micetoma*

9 iš 11 pacientų buvo sėkmingai gydyti 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 268 dienos, ilgiausiai - 377 dienas. Penkiems iš šių pacientų chromoblastomikozę sukėlė *Fonsecaea pedrosoi*, o 4 buvo micetoma, dažniausiai sukelta *Madurella* rūšių.

#### *Kokcidioidomikozė*

11 iš 16 pacientų buvo sėkmingai gydyti (gydymo pabaigoje visiškai išnyko arba sumažėjo prieš pradėdant gydymą buvę simptomai ir požymiai) 800 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos paros doze, suvartojama per kelis kartus, kai gydymo trukmės mediana - 296 dienos, ilgiausiai - 460 dienų.

#### *Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos (GII) profilaktika (316 ir 1899 tyrimai)*

Dviejuose atsitiktinių imčių, kontroliuotuose profilaktikos klinikiniuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo didelė grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų rizika.

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo klinikinio tyrimo „316“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo kapsulėmis (400 mg vieną kartą per parą), taikytu pacientams, kuriems po alogeninių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo išsivystė liga „transplantatas prieš šeiminką“ (angl. *GVHD*). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 16-ąją savaitę po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu (laikotarpiu nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo + 7 dienos). Daugeliui (377 iš 600, (63 %)) tyrime dalyvavusių pacientų tyrimo pradžioje buvo 2-ojo arba 3-iojo sunkumo laipsnio ūminė arba išplitusi lėtinė (195 iš 600, (32,5 %)) *GVHD*. Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė – 80 dienų, flukonazolu – 77 dienos.

Atsitiktinių imčių, tyrėjui užslaptintu būdu atlikto klinikinio tyrimo „1899“ metu gydymas pozakonazolo geriamąja suspensija (po 200 mg tris kartus per parą) buvo palygintas su gydymu flukonazolo suspensija (400 mg vieną kartą per parą) arba gydymu itraconazolu geriamuoju tirpalu (po 200 mg du kartus per



parą), taikytu neutropeniją patiriantiems pacientams, kuriems dėl ūminės mielogeninės leukemijos ar mielodisplazinio sindromo buvo taikyta citotoksinė chemoterapija. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos užslaptintos išorinių specialistų grupės nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis gydymo laikotarpiu. Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo nustatytų arba įtariamų grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų dažnis 100-tąją dieną po atsitiktinio suskirstymo į grupes. Dažniausia gretutinė liga buvo naujai diagnozuota ūminė mieloidinė leukemija (435 iš 602, (72 %)). Vidutinė gydymo pozakonazolu trukmė buvo 29 dienos, flukonazolu ar itrakonazolu – 25 dienos.

Abiejų profilaktikos tyrimų duomenimis, dažniausiai pasireiškęs infekcinės ligos protrūkis buvo aspergiliozė. Abiejų tyrimų duomenis rasite 5 ir 6 lentelėse. Pozakonalozo profilaktiškai vartojusiems pacientams *Aspergillus* rūšių sukeltų infekcijų atvejų nustatyta mažiau, negu kontrolinės grupės pacientams.

**5 lentelė.** Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas <sup>a</sup>	p-reikšmė
<b>Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama grybelių sukelta infekcinė liga, dalis (%)</b>			
<b>Gydymo laikotarpiu<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7 iš 304 (2)	25 iš 298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7 iš 291 (2)	22 iš 288 (8)	0,0038
<b>Nustatytu laikotarpiu<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14 iš 304 (5)	33 iš 298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16 iš 301 (5)	27 iš 299 (9)	0,0740

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime - laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-tosios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime – laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-tosios dienos nuo tyrimo pradžios.

d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.

e: Visi gydyti.

**6 lentelė.** Grybelių sukeltų invazinių infekcinių ligų profilaktikos klinikinių tyrimų duomenys

Tyrimas	Pozakonazolo geriamoji suspensija	Kontrolinis vaistinis preparatas <sup>a</sup>
<b>Pacientų, kuriems nustatyta arba įtariama aspergiliozė, dalis (%)</b>		
<b>Gydymo laikotarpiu<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2 iš 304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3 iš 291 (1)	17/288 (6)
<b>Nustatytu laikotarpiu<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4 iš 304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7 iš 301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazolas, ITZ = itrakonazolas, POS = pozakonazolas.

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

b: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos. 316 tyrime – laikotarpis nuo pirmosios iki paskutiniosios tiriamojo vaistinio preparato dozės išgėrimo plus 7 dienos.

c: 1899 tyrime – laikotarpis nuo suskirstymo į grupes iki 100-osios dienos po suskirstymo į grupes. 316 tyrime – laikotarpis nuo paskutinės dienos prieš tyrimą iki 111-osios dienos nuo tyrimo

- pradžios.  
d: Visi suskirstyti atsitiktiniu būdu.  
e: Visi gydyti.

Klinikinio tyrimo 1899 duomenimis, gydant pozakonazolu mirtingumas dėl bet kokios priežasties buvo reikšmingai mažesnis (POS: 49 iš 304 (16 %), lyginant su FLU/ITZ: 67 iš 298 (22 %);  $p = 0,048$ ). Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais, išgyvenamumo iki 100-osios dienos po atsitiktinio suskirstymo į grupes tikimybė pozakonazolą vartojusiems pacientams buvo daug didesnė. Palankus poveikis išgyvenamumui patvirtintas, išanalizavus mirčių nuo visų priežasčių ( $p = 0,0354$ ) ir su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių ( $p = 0,0209$ ) atvejus.

Klinikinio tyrimo 316 metu bendrasis mirtingumas grupėse buvo panašus (POS: 25 %, FLU: 28 %), tačiau su grybelių sukelta infekcine liga susijusių mirčių atvejai POS grupėje buvo reikšmingai retesni (4 iš 301), lyginant su FLU grupe (12 iš 299;  $p = 0,0413$ ).

### Vaikų populiacija

Vaikų gydymo pozakonazolo tabletėmis patirties nėra.

Šešiolika 8-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos tyrimo metu buvo gydyti 800 mg vaistinio preparato doze per parą. Remiantis turimais duomenimis, šiems 16 vaikų ir paauglių vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į 18 metų ir vyresnių pacientų.

Be to, dvylika 13-17 metų pacientų grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai vartojo 600 mg vaistinio preparato dozę per parą (316 ir 1899 tyrimai). Šiems jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaistinio preparato saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis, 10 iš šių vaikų ir paauglių vaistinio preparato farmakokinetinės savybės buvo panašios į vyresnių kaip 18 metų pacientų.

Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

### Elektrokardiogramos vertinimas

173 sveikiems savanoriams nuo 18 iki 85 metų, vyrams ir moterims, prieš pradėdant vartoti pozakonazolą ir jo vartojimo metu (400 mg du kartus per parą, valgant labai riebią maistą), daug kartų užrašyta pagal laiką suvienodinta EKG (bendras laikas ilgesnis kaip 12 valandų). Kliniškai reikšmingų vidutinio QTc (*Fridericia*) intervalo pokyčių, palyginus su buvusiu prieš vaistinio preparato vartojimą, nepastebėta.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Tarp bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos ir MSK (AUC/MSK) bei gydymo pasekmių buvo stebėta koreliacija. *Aspergillus* infekcijos sukėlėjais užsikrėtusių tiriamųjų kritinis santykis buvo ~ 200. Tai labai svarbu norint *Aspergillus* genties mikroorganizmais užsikrėtusiems pacientams užtikrinti didžiausią vaistinio preparato koncentraciją plazmoje (rekomenduojamas dozavimo schemas žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

### Absorbcija

Pozakonazolo tablečių absorbcijos  $T_{max}$  mediana yra nuo 4 iki 5 valandų, po vienkartinės ar kartotinių iki 300 mg dozių išgėrimo farmakokinetika yra proporcinga dozei.

Labai riebiai pavalgusių sveikų savanorių organizme po vienkartinės 300 mg pozakonazolo tablečių dozės išgėrimo AUC<sub>0-72</sub> valandų ir  $C_{max}$  buvo didesnės, lyginant su vartojimu nevalgius (atitinkamai, AUC<sub>0-72</sub> valandų 51 %, o  $C_{max}$  – 16 %).

Laikui bėgant kai kuriems pacientams, vartojantiems pozakonazolo tabletes, gali padidėti pozakonazolo koncentracija. Laiko priklausomybės priežastis nėra iki galo aiški.

### Pasiskirstymas

Klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams išgėrus tabletę, pozakonazolo vidutinis menamas pasiskirstymo tūris yra 394 litrai ir svyruoja nuo 294 iki 583 litrų.

Daug pozakonazolo prisijungia prie baltymų (> 98 %), daugiausia prie serumo albuminų.

### Biotransformacija

Pozakonazolo pagrindinio cirkuliuojančio metabolito nėra ir nepanašu, kad jų koncentraciją keistų CYP450 fermentų inhibitoriai. Kraujyje daugiausiai nustatoma gliukuronintų pozakonazolo metabolitų ir mažas kiekis oksiduotų (metabolizuotų CYP450) metabolitų. Maždaug 17 % suvartoto radioaktyvaus preparato dozės išsiskiria metabolitų pavidalu su šlapimu ir išmatomis.

### Eliminacija

Pozakonazolas po tabletės išgėrimo lėtai eliminuojamas iš organizmo, jo pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) - 29 valandos (svyruoja nuo 26 iki 31 valandos), o vidutinis menamas klirensas svyruoja nuo 7,5 iki 11 litrų per valandą. Išgėrus  $^{14}\text{C}$  pozakonazolo, didžiausias radioaktyvumas buvo nustatytas išmatose (77 % radioaktyviai žymėtos dozės), didžiausią dalį sudarė nepakitęs vaistinis preparatas (66 % radioaktyviai žymėtos dozės). Mažesnė vaistinio preparato dalis pašalinama per inkstus, o su šlapimu išsiskyrė 14 % radioaktyvaus vaistinio preparato dozės (< 0,2 % radioaktyvaus vaistinio preparato dozės sudarė nepakitęs vaistinis preparatas). Vartojant 300 mg paros dozes (1-ąją dieną vartojus įsotinamąją dozę po 300 mg du kartus per parą), pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovėjo 6-ąją dieną.

### Farmakokinetika specialiose populiacijose

#### *Vaikų populiacija (< 18 metų)*

Vaikų gydymo pozakonazolo tabletėmis patirties nėra.

Vartojant 800 mg pozakonazolo paros dozę lygiomis dalimis per kelis kartus grybelių sukeltoms invazinėms infekcinėms ligoms gydyti, 8-17 metų pacientų (12 pacientų) plazmoje vaistinio preparato koncentracija (776 ng/ml) buvo panaši, kaip ir 18-64 metų pacientų (194 pacientai) (817 ng/ml).

Jaunesnių kaip 8 metų vaikų farmakokinetikos duomenų nėra. Taip pat ir profilaktikos tyrimų duomenimis, nusistovėjęs pusiausvyrai dešimties paauglių (13-17 metų) organizme vidutinė pozakonazolo koncentracija ( $C_{AV}$ ) buvo panaši į  $C_{AV}$  suaugusiųjų ( $\geq 18$  metų) organizme.

#### *Lytis*

Vyrų ir moterų organizme pozakonazolo tablečių farmakokinetika yra panaši.

#### *Senyvi asmenys*

Jaunų ir senyvų tiriamųjų organizme pozakonazolo tablečių farmakokinetika buvo panaši. Saugumo skirtumų tarp jaunų ir geriatrinių pacientų iš esmės nepastebėta, todėl rekomenduojama geriatriniais pacientams dozės nekeisti.

#### *Rasė*

Duomenų apie pozakonazolo tablečių farmakokinetiką skirtingų rasių pacientų organizme nepakanka.

Juodaodžių tiriamųjų organizme pozakonazolo geriamosios suspensijos AUC ir  $C_{max}$  buvo šiek tiek mažesnės (16 %), nei baltaodžių. Vis dėlto pozakonazolo saugumas tarp juodaodžių ir baltaodžių nesiskyrė.

#### *Kūno masė*

Farmakokinetikos modeliavimas su geriamosiomis tabletėmis rodo, kad daugiau nei 120 kg sveriantiems pacientams ekspozicija pozakonazolu gali būti mažesnė. Dėl to yra siūloma daugiau nei 120 kg sveriančius pacientus atidžiai stebėti dėl grybelinės infekcijos protrūkio.

Pacientams, ypač tiems, kurie vartoja pozakonazolą po KKL, kurių mažas kūno svoris (60 kg) yra labiau linkę į aukštesnę pozakonazolo koncentraciją ir turėtų būti atidžiai stebimi dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

#### *Inkstų pažeida*

Išgėrus vienkartinę pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę, lengva ir vidutinio sunkumo inkstų pažeida ( $n = 18$ ;  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pozakonazolo farmakokinetikos neveikė, todėl dozės keisti nereikia. Tiriamųjų, kuriems buvo sunki inkstų pažeida ( $n = 6$ ;  $Cl_{Cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pozakonazolo AUC buvo labai nepastovus (KK (kintamumo koeficientas)  $> 96$  %), lyginant su kitomis inkstų pažeidos grupėmis (KK  $< 40$  %). Vis dėlto, didelės sunkios inkstų pažeidos įtakos pozakonazolo farmakokinetikai nesitikima, nes tik maža jo dalis yra pašalinama per inkstus, todėl dozės rekomenduojama nekeisti. Pozakonazolas hemodializės metu nepašalinamas.

Skiriant pozakonazolo tabletes taikomos panašios rekomendacijos, tačiau specialių tyrimų su pozakonazolo tabletėmis nėra atlikta.

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Išgėrus vienkartinę 400 mg pozakonazolo geriamosios suspensijos dozę pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) (6 pacientai grupėje) kepenų veiklos sutrikimas, vidutinis AUC buvo 1,3-1,6 karto didesnis, palyginus su kontrolinės grupės pacientais, kurių kepenų veikla buvo normali. Laisvo vaistinio preparato koncentracija nebuvo nustatyta ir negalima atmesti, kad laisvo pozakonazolo kiekio padidėjimas yra didesnis, nei nustatytas bendrojo AUC padidėjimas 60 %. Atitinkamose grupėse pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) pailgėjo nuo apytikriai 27 valandų iki ~ 43 valandų. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės keisti nerekomenduojama, bet dėl galimos didesnės ekspozicijos kraujo plazmoje reikia būti atsargiems.

Skiriant pozakonazolo tabletes taikomos panašios rekomendacijos, tačiau specialių tyrimų su pozakonazolo tabletėmis nėra atlikta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kaip ir su kitais azolų grupės priešgrybeliniais vaistinėmis preparatais, kartotinių pozakonazolo dozių toksiškumo tyrimų metu buvo stebėtas poveikis, susijęs su steroidinių hormonų sintezės slopinimu. Toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu buvo stebėtas antinksčių slopinimas, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo lygi arba didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

3 mėnesius ar ilgiau skiriant vaistinio preparato šunims, kai jų organizme sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją, pasireiškė neuronų fosfolipidozė. Vienerius metus vaistinio preparato vartojusioms beždžionėms tokių pakitimų nenustatyta. Dvylikos mėnesių neurotoksinio poveikio tyrimų su šunimis ir beždžionėmis metu centrinės ir periferinės nervų sistemos funkcinių pokyčių nepastebėta, kai gyvūnų organizme ekspozicija buvo didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu buvo stebėta plaučių fosfolipidozė, sukėlus alveolių išsiplėtimą ir obstrukciją. Tokie pakitimai nebūtinai atspindi galimus funkcinis pakitimus žmogui.

Kartotinių dozių farmakologinio saugumo tyrimų su beždžionėmis metu, kai gyvūnų plazmoje maksimali koncentracija buvo 8,5 karto didesnė už gydymą dozę vartojančio žmogaus plazmoje nustatomą koncentraciją, pokyčių elektrokardiogramoje, įskaitant QT ir QTc intervalus, nenustatyta. Kartotinių dozių farmakologinio saugumo tyrimų su žiurkėmis metu, kai gyvūnų organizme sisteminė

ekspozicija buvo 2,1 karto didesnė už gydymo metu pasiekiamą žmogaus organizme, echokardiografiškai širdies dekomensacijos požymių nenustatyta. Žiurkėms ir beždžionėms buvo nustatytas sistolinio ir arterinio kraujospūdžio padidėjimas (iki 29 mm Hg), kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai 2,1 karto ir 8,5 karto didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją.

Buvo atlikti toksinio poveikio reprodukcijai, peri- ir postnatalinei raidai tyrimai su žiurkėmis. Kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo mažesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją, pozakonazolas sukėlė gyvūnų skeleto sklaidos trūkumų ir apsigimimų, distociją, pailgino nėštumo trukmę, sumažino vidutinę vadą ir atsivestų jauniklių gyvybingumą. Pozakonazolas sukėlė embriotoksinį poveikį triušiams, kai gyvūnų organizme sisteminė ekspozicija buvo didesnė už gydomąją dozę vartojančio žmogaus organizme nustatomą ekspoziciją. Manoma, kad kaip ir vartojant kitus azolų grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus toks poveikis dauginimosi funkcijai pasireiškė dėl su gydymu susijusio poveikio steroidogenezei.

*In vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, pozakonazolas genotoksinio poveikio neturėjo. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu specifinio pavojaus žmogui nenustatyta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras

Trietilo citratas (E1505)

Ksilitolis (E967)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Propilo galatas (E310)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kroskarmeliozės natrio druska

Natrio stearilfumaratas

#### Tabletės dangalas

Dalinai hidrolizuotas polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Triplekso (PVC/PE/PVdC) baltos nepermatomos aliuminio lizdinės plokštelės arba perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, supakuotos kartono dėžutėse po 24 arba 96 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

#### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

#### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/19/1379/001-004

#### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2019 m. Liepos 25 d

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
NYDERLANDAI

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:



- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Posaconazole Accord 100 mg skrandyje neirios tabletės  
pozakonazolas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

24 skrandyje neirios tabletės

96 skrandyje neirios tabletės

24x1 skrandyje neiri tabletė

96x1 skrandyje neiri tabletė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Pozakonazolo geriamosios suspensijos ir tablečių keisti vienu kitomis NEGALIMA.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Posaconazole Accord 100 mg skrandyje neirios tabletės  
pozakonazolas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Posaconazole Accord 100 mg skrandyje neiros tabletės

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Posaconazole Accord 100 mg skrandyje neirios tabletės pozakonazolas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Posaconazole Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Posaconazole Accord
3. Kaip vartoti Posaconazole Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Posaconazole Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Posaconazole Accord ir kam jis vartojamas

Posaconazole Accord sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos pozakonazolu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai priešgrybeliniais vaistais. Jis vartojamas įvairioms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti ar jų profilaktikai.

Šis vaistas veikia naikindamas kai kuriuos infekcinę ligą galinčius sukelti grybelius arba stabdo jų augimą.

Jeigu kiti priešgrybeliniai vaistai buvo neveiksmingi arba Jūs turėjote jų vartojimą nutraukti, suaugusiems pacientams Posaconazole Accord gali būti vartojamas gydyti šias grybelines infekcines ligas:

- *Aspergillus* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas priešgrybeliniais vaistais amfotericinu B ar itrakonazolu, arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti;
- *Fusarium* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, arba jeigu gydymą amfotericinu B reikėjo nutraukti;
- būklės chromoblastomikozę ir micetomą sukeliančių grybelių infekcijos, kurių neveikė gydymas itrakonazolu, arba jeigu gydymą itrakonazolu reikėjo nutraukti;
- *Coccidioides* genties grybelių sukeltos infekcijos, kurių neveikė gydymas amfotericinu B, itrakonazolu, flukonazolu ar šių vaistų deriniu arba jeigu gydymą šiais vaistais reikėjo nutraukti.

Be to, šį vaistą galima vartoti grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra iškilęs didelis pavojus susirgti grybelių sukeliama infekcine liga, būtent:

- pacientai, kurių imuninė sistema yra nusilpusi dėl ūminės mieloleukemijos (ŪML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui taikomos chemoterapijos;
- pacientai, kuriems po kaulų čiulpų kamieninių ląstelių persodinimo (KKLT, angl. *HSCT*) taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Posaconazole Accord

### Posaconazole Accord vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pozakonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate terfenadino, astemizolo, cisaprido, pimozido, halofantrino, chinidino, vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų, pavyzdžiui, ergotamino ar dihidroergotamino, arba „statinų“, pavyzdžiui, simvastatino, atorvastatino arba lovastatino;
- jeigu ką tik pradėjote vartoti venetoklakso arba Jums lėtai didinama venetoklakso dozė gydant lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Posaconazole Accord nevertokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Posaconazole Accord.

Daugiau informacijos apie kitus vaistus, kurie gali sąveikauti su Posaconazole Accord, rasite skyrelyje „Kiti vaistai ir Posaconazole Accord“.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Posaconazole Accord, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- jums kada nors buvo alerginė reakcija į kitą priešgrybelinį vaistą, tokį kaip ketokonazolas, flukonazolas, itraconazolas ar vorikonazolas;
- jums yra ar buvo kepenų veiklos sutrikimų. Šio vaisto vartojimo metu Jums gali prireikti atlikti specialių kraujo tyrimų;
- Jūs pradėjote stipriai viduriuoti arba vemti, nes tai gali sumažinti šio vaisto veiksmingumą;
- Jūsų elektrokardiogramoje (EKG) yra pakitimų, rodančių ilgą QT intervalu vadinamą sutrikimą;
- yra širdies raumens silpnumas ar širdies nepakankamumas;
- jūsų širdies ritmas yra labai retas;
- jūsų širdies ritmas yra sutrikęs;
- yra bet kokie kalio, magnio ar kalcio koncentracijos kraujyje sutrikimai;
- Jūs vartojate vinkristino, vinblastino ir kitų vadinamųjų „vinka alkaloidų“ (vėžiui gydyti skiriamų vaistų);
- Jūs vartojate venetoklakso (vėžiui gydyti skirto vaisto).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Posaconazole Accord.

Jeigu Posaconazole Accord vartojimo metu pasireiškia sunkus viduriavimas ar vėmimas (pykinimas), nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, nes tai gali sutrukdyti vaistui tinkamai veikti. Daugiau informacijos rasite 4 skyriuje.

### Vartojimas vaikams

Posaconazole Accord negalima vartoti vaikams (17 metų amžiaus ir jaunesniems).

### Kiti vaistai ir Posaconazole Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### Nevertokite Posaconazole Accord, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- terfenadino (juo gydomos alergijos);
- astemizolo (juo gydomos alergijos);
- cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozido (juo gydomi *Tourette* sutrikimo simptomai ir psichikos ligos);
- halofantrino (juo gydoma maliarija);
- chinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai).

Posaconazole Accord gali didinti žemiau išvardintų vaistų kiekį kraujyje, o dėl to gali smarkiai sutrikti širdies ritmas.

- migrenai gydyti skirto vaisto, kurio sudėtyje yra skalsių alkaloidų, tokių kaip ergotaminas ar dihidroergotaminas. Posaconazole Accord gali didinti šių vaistų kiekį kraujyje, dėl ko Jūsų rankų ar kojų pirštų kraujotaka gali stipriai pablogėti bei atsirasti jų pažaida;
- vadinamųjų statinų, tokių kaip simvastatinas, atorvastatinas ar lovastatinas, vartojamų dideliame cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- venetoklakso, kai juo pradedamas gydyti tam tikro tipo vėžys, vadinamas lėtine limfocitine leukemija (LLL).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka, nevartokite Posaconazole Accord. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

#### Kiti vaistai

Peržiūrėkite pirmiau išvardytų vaistų, kurių negalima vartoti gydymo Posaconazole Accord metu, sąrašą. Be aukščiau išvardytų vaistų, yra ir kitų vaistų, kurių keliamas širdies ritmo sutrikimų pavojus gali būti didesnis, kai jie vartojami kartu su Posaconazole Accord. Prašome įsitikinti, kad savo gydytojui pasakėte apie visus Jūsų vartojamus vaistus (receptinius ar įsigyjamus be recepto).

Kai kurie vaistai gali didinti Posaconazole Accord šalutinio poveikio riziką, padidindami Posaconazole Accord kiekį Jūsų kraujyje.

Žemiau išvardinti vaistai gali sumažinti Posaconazole Accord veiksmingumą, sumažindami Posaconazole Accord kiekį Jūsų kraujyje:

- rifabutinas ir rifampicinas (jais gydomos tam tikros infekcinės ligos). Jeigu jau vartojate rifabutiną, reikia stebėti kraujo ląstelių kiekį ir galimą rifabutino šalutinį poveikį;
- kai kurie vaistai traukuliams gydyti ar išvengti, pavyzdžiui, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ar primidonas;
- efavirezasas ir fosamprenaviras, vartojami ŽIV infekcijos gydymui.

Posaconazole Accord galėtų didinti kai kurių kitų vaistų šalutinio poveikio pavojų, didindamas tų vaistų kiekį kraujyje. Tokie vaistai yra:

- vinkristinas, vinblastinas ir kiti vinka alkaloidų dariniai (jais gydoma vėžio liga),
- venetoklakso (vartojamas vėžiui gydyti),
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- takrolimusas ir sirolimusas (vartojami po organų persodinimo operacijos ar jos metu),
- rifabutinas (juo gydomos tam tikros infekcinės ligos),
- ŽIV ligos gydymui vartojami vaistai, vadinami proteazės inhibitoriais (įskaitant lopinavirą ir atazanavirą, kurie skiriami su ritonaviru),
- midazolamas, triazolamas, alprazolamas ar kiti benzodiazepinai (vartojami kaip raminamieji ar raumenis atpalaiduojantys vaistai),
- diltiazemas, verapamilis, nifedipinas, nizoldipinas ir kai kurie kiti, kalcio kanalų blokatoriais vadinami vaistai (jais gydomas padidėjęs kraujospūdis),
- digoksinas (juo gydomas širdies nepakankamumas),
- glipizidas ar kiti sulfonilurėjos preparatai (jais mažinamas padidėjęs cukraus kiekis kraujyje),
- *All-trans* retinoinė rūgštis (ATRA), dar vadinama tretinoinu (vartojama tam tikriems kraujo vėžio tipams gydyti).

Jeigu bet kuri iš aukščiau paminėtų sąlygų Jums tinka arba abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Prieš pradėdami vartoti Posaconazole Accord, pasakykite savo gydytojui, jei esate ar manote, kad esate nėščia. Jeigu esate nėščia, nevartokite Posaconazole Accord, nebent tai daryti nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu esate vaisinga moteris, tai vartodama Posaconazole Accord turite naudotis veiksmingu kontracepcijos metodu. Jeigu pastojote vartodama Posaconazole Accord, nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Vartodama Posaconazole Accord nežindykite. To reikia, nes šiek tiek vaisto gali patekti į motinos pieną.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Pavartojus Posaconazole Accord galite jausti galvos svaigimą, mieguistumą ar neryškiai matyti, o tai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei kreipkitės į savo gydytoją.

### **Posaconazole Accord sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje tableteje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Posaconazole Accord**

Posaconazole Accord tablečių nekeiskite Posaconazole Accord geriamąja suspensija (ir atvirkščiai), prieš tai nepasitarę su gydytoju arba vaistininku, nes tokiu atveju veiksmingumas gali būti nepakankamas, o nepageidaujamų reakcijų pavojus – didesnis.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Įprastas dozavimas yra toks: pirmąją gydymo parą gerkite du kartus po 300 mg (po tris tabletes po 100 mg), vėliau – 300 mg (tris tabletes po 100 mg) vieną kartą per parą.

Gydymo trukmė gali priklausyti nuo infekcijos, kuria sergate, tipo ir gali būti Jūsų gydytojo parinkta Jums individualiai. Nesirinkite savo dozės pats bei nekeiskite gydymo savarankiškai, nepasitarę su savo gydytoju.

### **Šio vaisto vartojimas**

- Tabletę nurykite nepažeistą, užsigerdami vandeniu.
- Tabletės netraiškykite, nekramtykite ar netirpinkite.
- Tabletes galite nuryti valgio metu arba nevalgius.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Posaconazole Accord dozę?**

Jeigu manote, kad išgėrėte per daug Posaconazole Accord, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite į ligoninę.

### **Pamiršus pavartoti Posaconazole Accord**

- Pamiršę išgerti dozę, tabletes išgerkite iškart apie tai prisiminę.
- Vis dėlto jeigu kitos dozės gėrimo laikas jau arti, pamirštąją dozę praleiskite ir toliau vaistą vartokite, kaip buvote įpratę.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

**Pastebėję bet kuri iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, nes Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:**

- pykinimas ar vėmimas (šleikštulys ar vėmimas), viduriavimas;
- kepenų sutrikimų požymiai, tokie kaip odos ar akių baltymų pageltimas, neįprastai tamsus šlapimas ar blyškios išmatos, pykinimas be priežasties, virškinimo sutrikimai, apetito praradimas arba neįprastas nuovargis ar silpnumas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, nustatomas atlikus Jūsų kraujo tyrimus;

- alerginė reakcija.

### **Kiti šalutiniai poveikiai**

Pastebėję bet kurį iš žemiau išvardintų šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

#### Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo tyrimu nustatomas druskų kiekio kraujyje pokytis, kurio požymiai gali būti sumišimas ar silpnumas;
- neįprasti odos jutimai, įskaitant tirpimą, dilgsėjimą, niežėjimą, šliaužiojimo oda pojūtį, badyką ar deginimą;
- galvos skausmas;
- mažas kalio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas magnio kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- apetito netekimas, pilvo skausmas ar nevirškinimas, vėjavimas, burnos sausmė, skonio jutimo pokyčiai;
- rėmuo (deginimo pojūtis krūtinėje, kylantis iki gerklės);
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, kiekis (neutropenija), o tai gali padidinti imlumą infekcijoms ir nustatoma kraujo tyrimu;
- karščiavimas;
- silpnumas, svaigulys, nuovargis ar mieguistumas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- vidurių užkietėjimas;
- nemalonūs pojūtis išangėje.

#### Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- anemija, kurios požymiai yra galvos skausmai, nuovargio ar svaigulio jautimas, dusulys ar pablyškimas bei mažas hemoglobino kiekis, nustatomas kraujo tyrimu;
- mažas kraujo plokštelių kiekis kraujyje (trombocitopenija), nustatomas kraujo tyrimu, o tai gali sukelti kraujavimą;
- mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų leukocitais, kiekis kraujyje (leukopenija), nustatomas kraujo tyrimu, galintis padidinti imlumą infekcijoms;
- didelis tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekis kraujyje (eozinofilija), o tai gali nutikti esant uždegimui;
- kraujagyslių uždegimas;
- širdies ritmo sutrikimai;
- traukuliai (konvulsijos);
- nervų pažaida (neuropatija);
- nereguliarus širdies plakimas, matomas elektrokardiogramoje (EKG), širdies plakimo jautimas, greitas ar lėtas širdies plakimas, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- kasos uždegimas (pankreatitas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- nutrūkęs deguonies tiekimas į blužnį (blužnies infarktas), galintis sukelti stiprų pilvo skausmą;
- sunkūs inkstų sutrikimai, kurių požymiai gali būti šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas, ar šlapimo spalvos pakitimas;
- didelis kreatinino kiekis kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu;
- kosulys, žagsulys;
- kraujavimas iš nosies;
- stiprus aštrus skausmas kvėpuojant (pleuros skausmas);
- limfmazgių patinimas (limfadenopatija);
- susilpnėjęs lytėjimo pojūtis, ypač odoje;
- drebulys;
- didelis ar mažas cukraus kiekis kraujyje;
- neryškus matymas, jautrumas šviesai;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);

- burnos opelės;
- drebėjimas, bloga bendra savijauta;
- skausmas, nugaros ar sprando skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- skysčių susilaikymas (edema);
- menstruacijų sutrikimas (nenormalus kraujavimas iš makšties);
- negalėjimas užmigti (nemiga);
- negalėjimas visiškai ar iš dalies kalbėti;
- burnos patinimas;
- nenormalūs sapnai ar negalėjimas užmigti;
- koordinacijos ar pusiausvyros sutrikimai;
- gleivinių uždegimas;
- nosies užgulimas;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- nemalonus pojūtis krūtinėje;
- pilvo pūtimo jausmas;
- lengvas ar sunkus pykinimas, vėmimas, diegliai ar viduriavimas, įprastai sukeltas viruso, pilvo skausmas;
- raugėjimas;
- nervingumas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- plaučių uždegimas, kurio požymiai yra dusulys ir skreplių spalvos pakitimas);
- aukštas kraujospūdis plaučių arterijoje (plautinė hipertenzija), galintis labai pakenkti Jūsų plaučiams ir širdžiai;
- kraujo sutrikimai, tokie kaip neįprastas kraujo krešėjimas ar pailgėjęs kraujavimo laikas;
- sunkios alerginės reakcijos, įskaitant išplitusį pūslinį išbėrimą ar odos lupimąsi;
- psichikos sutrikimai, tokie kaip neegzistuojančių balsų girdėjimas arba daiktų matymas;
- alpulys;
- mąstymo ar kalbėjimo sutrikimai, nevalingi trūkčiojantys judesiai, ypač rankų;
- insultas, kurio požymiai yra skausmas, silpnumas, nutirpimas ar dilgsėjimas galūnėse;
- nepermatomas arba tamsus taškas Jūsų regėjimo lauke;
- širdies nepakankamumas ar širdies priepuolis, dėl kurio širdis galėtų nustoti plakusi ir ištikti mirtis, širdies ritmo sutrikimai su staigia mirtimi;
- kraujo krešuliai kojose (giliųjų venų trombozė), kurios požymiai yra stiprus kojų skausmas arba sutinimas;
- kraujo krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), kurios požymiai yra dusulys ar skausmas kvėpuojant;
- kraujavimas į skrandį ar žarnyną, kurio požymiai yra vėmimas krauju ar kraujas išmatose;
- žarnyno užsikimšimas (žarnų obstrukcija), ypač klubinės žarnos. Šis užsikimšimas sustabdo žarnyno turinio slinkimą į storąjį žarnyną, todėl pučia vidurius, vemiami, užkietėja viduriai, prarandamas apetitas, atsiranda spazmų;
- hemolizinis ureminis sindromas, kurio metu suyra raudonosios kraujo ląstelės (įvyksta hemolizė) su arba be inkstų veiklos sutrikimo;
- pancitopenija – kraujo tyrimu nustatomas mažas visų kraujo ląstelių kiekis (raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių);
- odos spalva dideliame plote tampa tamsiai raudonos spalvos (trombozinė trombocitopeninė purpura);
- veido ar liežuvio patinimas;
- depresija;
- dvejinimasis akyse;
- krūties skausmas;
- antinksčių veiklos sutrikimas, galintis sukelti silpnumą, nuovargį, apetito netekimą, odos spalvos pokyčius;
- posmegeninės liaukos (hipofizės) veiklos sutrikimas, dėl kurio gali sumažėti kai kurių hormonų, lemiančių vyrų ir moterų lytinių organų veiklą, kiekis kraujyje;
- klausos sutrikimai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- pseudoaldosteronizmas, dėl kurio padidėja kraujospūdis ir sumažėja kalio kiekis kraujyje (nustatoma atlikus kraujo tyrimą);
- kai kurie Posaconazole Accord vartoję pacientai pranešė, kad jautėsi sumišę.

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardintų šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Posaconazole Accord**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Posaconazole Accord sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra pozakonazolas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg pozakonazolo.

Pagalbinės medžiagos yra metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras, trietilo citratas (E1505), ksilitolis (E967), hidroksiopropilceliuliozė (E463), propilo galatas (E310), mikrokristalinė celiuliozė (E460), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio stearilfumaratas, polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas (E553b), geltonasis geležies oksidas (E172).

### **Posaconazole Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Posaconazole Accord skrandyje neirios tabletės yra geltonos, dengtos, kapsulės formos maždaug 17,5 mm ilgio ir 6,7 mm pločio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „100P“, o kita pusė lygi. Posaconazole Accord skrandyje neirios tabletės yra supakuotos į lizdines plokšteles arba perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles. Kartono dėžutėje yra 24 arba 96 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17, Athinon Street

Ergates Industrial Area  
2643 Nicosia  
Kipras

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.