

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Позаконазол АНСЛ 40 mg/ml перорална суспензия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол (posaconazole).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1,75 g глюкоза на 5 ml от суспензията.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла свободно течаща суспензия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

- Инвазивна аспергилоза при пациенти с рефрактерно заболяване на амфотерицин Б или итраконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Фузариоза при пациенти с рефрактерно заболяване на амфотерицин Б или при пациенти, които имат непоносимост към амфотерицин Б;
- Хромобластомикоза и мицетома при пациенти с рефрактерно заболяване на итраконазол или при пациенти, които имат непоносимост към итраконазол;
- Кокцидиодомикоза при пациенти с рефрактерно заболяване на амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или при пациенти, които имат непоносимост към тези лекарствени продукти;
- Орофарингеална кандидоза: като средство на първи избор при пациенти с тежко заболяване или имунокомпрометирани пациенти, при които се очаква незадоволителен отговор на лечението с локални средства.

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

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

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

Таблетката и пероралната суспензия не трябва да се използват взаимозаменяемо поради разликите в честотата на дозиране, прилагане с храна и достигната плазмена концентрация на лекарството при двете лекарствени форми. Поради това, следвайте специфичните препоръки за дозиране за всяка от лекарствените форми.

#### Дозировка

Позаконазол се предлага също под формата на 100 mg стомашно-устойчива таблетка и 300 mg концентрат за инфузионен разтвор. Позаконазол таблетки е предпочитаната лекарствена форма, с която се постига оптимална плазмена концентрация и в повечето случаи се осигурява по-висока плазмена експозиция на лекарствения продукт, отколкото позаконазол перорална суспензия.

Препоръчителната доза е посочена в Таблица 1.

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

Показание	Доза и продължителност на лечението (вж. точка 5.2)
Рефрактерни инвазивни гъбични инфекции (ИГИ)/Пациенти с ИГИ и непоносимост към лекарствата за 1-ва линия на лечение	200 mg (5 ml) четири пъти дневно. При пациенти, които могат да приемат храна или хранителна добавка, дозата от 400 mg (10 ml) може да се приема два пъти дневно по време на приема на храна или хранителна добавка, или веднага след това. Продължителността на лечението трябва да се определя от тежестта на подлежащата болест, възстановяването от имunosупресията и клиничния отговор.
Орофарингеална кандидоза	Натоварваща доза 200 mg (5 ml) веднъж дневно през първия ден, след което 100 mg (2,5 ml) веднъж дневно в продължение на 13 дни. Всяка доза Позаконазол АНСЛ трябва да се прилага по време на приема на храна или хранителна добавка, или веднага след това, при пациенти, които не могат да приемат храна, за да се подобри резорбцията му и да се осигури достатъчна експозиция.
Профилактика на инвазивни гъбични инфекции	200 mg (5 ml) три пъти дневно. Всяка доза Позаконазол АНСЛ трябва да се прилага по време на приема на храна или хранителна добавка, или веднага след това, при пациенти, които не могат да приемат храна, за да се подобри резорбцията му и да се осигури достатъчна експозиция. Продължителността на лечението зависи от възстановяването от неутропенията или имunosупресията. При пациенти с остра миелогенна левкемия или с миелодиспластичен синдром, профилактиката с Позаконазол АНСЛ трябва да започне няколко дни преди очакваното развитие на неутропения и да продължи 7 дни след повишаване на неутрофилния брой над 500 клетки/mm <sup>3</sup> .

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Не се очаква бъбречно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на позаконазол и не се

препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

Преди употреба, пероралната суспензия трябва да се разклати добре. Бутилките, които показват видимо утаяване, трябва да бъдат енергично разклатени в продължение на минимум 10 секунди.

На пазара се предлагат и други лекарствени форми, съдържащи позаконазол, за употреба при първично лечение на инвазивна аспергилоза.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (вж. точка 4.5).

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

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

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

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

#### Свръхчувствителност

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

#### Чернодробна токсичност

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

терапията. Макар и рядко, съобщавани са и чернодробни нарушения в по-тежка степен с летален изход.

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

#### Проследяване на чернодробната функция

Чернодробната функция трябва да се изследва както в началото, така и по време на лечението с позаконазол. Пациенти, които показват отклонения в тестовете за чернодробна функция по време на терапията с позаконазол, трябва да бъдат рутинно проследявани за развитие на чернодробно увреждане в по-тежка степен. Лечението на пациента трябва да включва лабораторно изследване на чернодробната функция (най-вече функционални чернодробни показатели и билирубин). Лечението с позаконазол трябва да се преустанови при наличие на клинични признаци и симптоми за развитие на чернодробно заболяване.

#### Удължен QTc интервал

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

- Вроден или придобит удължен QTc интервал
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуваща симптоматична аритмия
- Съпътстваща употреба с лекарства, за които се знае, че удължават QTc интервала (други освен изброените в точка 4.3).

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

#### Лекарствени взаимодействия

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

#### Мидазолам и други бензодиазепини

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

#### Токсичност на винкристин

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

#### Токсичност на венетоклак

Съпътстващото приложение на мощни CYP3A инхибитори, включително позаконазол, със

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

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

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

#### Стомашно-чревна дисфункция

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

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1,75 g глюкоза на 5 ml от суспензията. Пациенти с рядка глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml суспензия, т.е. практически не съдържа натрий.

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

#### Ефекти на други лекарства върху позаконазол

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

#### *Рифабутин*

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

#### *Ефавиренц*

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

#### *Фозампренавир*

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

#### *Фенитоин*

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

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

Плазмените концентрации на позаконазол ( $C_{max}$  и AUC) се редуцират с 39%, когато позаконазол се приема с циметидин (400 mg два пъти дневно) поради понижена абсорбция, вероятно вследствие намаляване на продукцията на стомашна киселина. Съпътстващото приложение на позаконазол и H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти трябва да се избягва, ако е възможно. Също така, приложението на позаконазол 400 mg и езомепразол (40 mg дневно) намалява средната  $C_{max}$  и AUC съответно с 46 % и 32 %, в сравнение със самостоятелното приложение на 400 mg позаконазол. Съпътстващото приложение на позаконазол и инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, ако е възможно.

#### *Храна*

Абсорбцията на позаконазол се повишава значимо от приема на храна (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Влияние на позаконазол върху други лекарствени продукти

Позаконазол е мощен инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на позаконазол и субстрати на CYP3A4 може да доведе до значително увеличаване на експозицията на CYP3A4 субстратите, както при посочените по-долу примери на въздействие върху такролимус, сиролимус, атазанавир и мидазолам. Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на позаконазол и интравенозно приложени CYP3A4 субстрати, и може да се наложи дозата на CYP3A4 субстратите да бъде редуцирана. Ако позаконазол се прилага съпътстващо със CYP3A4 субстрати, приемани перорално, и при които повишаване на плазмената концентрация може да бъде свързано с неприемливи нежелани реакции, плазмената концентрация на CYP3A4 субстратите и/или нежеланите реакции трябва да се проследяват внимателно и при необходимост дозата да бъде коригирана. Няколко от проучванията за взаимодействия са проведени със здрави доброволци, при които се постига по-висока експозиция към позаконазол в сравнение с пациенти, приемали същата доза. Ефектът на позаконазол върху субстратите на CYP3A4 би могъл да бъде малко по-слаб при пациенти, отколкото при здрави доброволци и се очаква да варира при различните пациенти поради променливата експозиция на позаконазол. Ефектът от едновременно приложение с позаконазол върху плазмените нива на субстратите на CYP3A4 може да бъде променлив и при отделния пациент, освен ако позаконазол не се прилага по стриктно стандартизиран начин с храна, отчитайки значителния ефект на храната върху експозицията на позаконазол (вж. точка 5.2).

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

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

#### *Ергоалкалоиди*

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

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

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

### *Винка алкалоиди*

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

### *Рифабутин*

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

### *Сиролимус*

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

### *Циклоспорин*

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

### *Такролимус*

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



#### *HIV протеазни инхибитори*

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

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

При проучване със здрави доброволци, позаконазол перорална суспензия (200 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни) е увеличил експозицията (AUC) на интравенозно приложения мидазолам (0,05 mg/kg) с 83 %. При друго проучване със здрави доброволци, многократното приложение на позаконазол перорална суспензия (200 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни) е увеличило  $C_{max}$  и AUC на интравенозния мидазолам (единична доза от 0,4 mg) средно съответно 1,3 и 4,6 пъти (диапазон от 1,7 до 6,4 пъти); Позаконазол перорална суспензия 400 mg два пъти дневно за 7 дни е увеличил  $C_{max}$  и AUC на интравенозния мидазолам съответно 1,6 и 6,2 пъти (диапазон от 1,6 до 7,6 пъти). И в двете дози позаконазол е увеличил  $C_{max}$  и AUC на приложения перорално мидазолам (единична доза от 2 mg за перорално приложение) съответно 2,2 и 4,5 пъти. Освен това позаконазол перорална суспензия (200 mg или 400 mg) е удължил средния терминален полуживот на мидазолам, от средно 3-4 часа на 8-10 часа по време на едновременно приложение. Поради риск от удължена седация се препоръчва да се обсъди корекция на дозата, когато позаконазол се прилага съпътстващо с бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) (вж. точка 4.4).

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

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

#### *Дигоксин*

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

#### *Сулфонилурейни производни*

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

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

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

### *Венетоклак*

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

Обърнете се към КХП на венетоклак.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

### Бременност

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

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Позаконазол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката ясно надвишава потенциалния риск за плода.

### Кърмене

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

### Фертилитет

Позаконазол не повлиява фертилитета при мъжки пълхове в дози до 180 mg/kg (1,7 пъти дозата при схема 400 mg два пъти дневно, базирано на стационарните плазмени концентрации при здрави доброволци) или при женски пълхове при дози до 45 mg/kg (2,2 пъти дозата при схема 400 mg два пъти дневно). Липсва клиничен опит за оценка на влиянието на позаконазол върху фертилитета при хора.

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

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила за безопасност

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

## Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

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

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

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

\* На базата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при прилагане на перорална суспензия, стомашно- устойчиви таблетки и на концентрат за инфузионен разтвор.

§ Вижте точка 4.4.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### *Хепатобилиарни нарушения*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

#### **4.6 Предозиране**

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

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

## **5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.6 Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие

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

#### Микробиология

Позаконазол е показал активност *in vitro* срещу следните микроорганизми: *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. и *Rhizopus* spp. Микробиологичните данни предполагат активност на позаконазол срещу *Rhizomucor*, *Mucor* и *Rhizopus*, но към момента клиничните данни са твърде ограничени, за да се прецени активността на позаконазол срещу тези микроорганизми.

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

## Резистентност

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

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

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

EUCAST ECOFF стойности:

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

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

## Гранични стойности

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

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

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

## Комбинация с други антимикотични средства

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

## Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Наблюдавана е корелация между съотношението на общата експозиция на лекарствения продукт и MIC (AUC/MIC) и наблюдавания клиничен резултат. Критичното съотношение за пациентите с инфекции, причинени от *Aspergillus*, е  $\sim$ 200. Особено важно е да се направи опит да се осигурят максимални плазмени нива при пациентите, инфектирани с *Aspergillus* (вж. точки 4.2 и 5.2 за препоръчителната схема на дозиране и ефекта на храната върху абсорбцията).

## Клиничен опит

### Резюме на проучванията с позаконазол перорална суспензия

#### *Инвазивна аспергилоза*

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

предишна терапия както в групата с позаконазол (88%), така и във външната контролна група (79%).

Както е показано в Таблица 3, успешен отговор (пълно или частично овладяване) в края на лечението се наблюдава при 42 % от пациентите, лекувани с позаконазол, в сравнение с 26 % във външната група. Проучването обаче не е проспективно, рандомизирано и контролирано, така че всички сравнения с външната контролна група трябва да се интерпретират с повишено внимание.

**Таблица 3.** Обща ефикасност на позаконазол перорална суспензия в края на лечението на инвазивна аспергилоза в сравнение с външна контролна група

	Позаконазол перорална суспензия		Външна контролна група	
Общ отговор	45/107 (42%)		22/86 (26%)	
<b>Успех по видове</b> Всички микологично потвърдени <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>				
<i>A. Fumigatus</i>	34/76	(45%)	19/74	(26%)
<i>A. Flavus</i>	12/29	(41%)	12/34	(35%)
<i>A. Terreus</i>	10/19	(53%)	3/16	(19%)
<i>A. Niger</i>	4/14	(29%)	2/13	(15%)
	3/5	(60%)	2/7	(29%)

<sup>1</sup> Включва други по-неизвестни или непознати видове.

#### *Fusarium* spp.

11 от 24 пациенти с доказана или вероятна фузариоза са лекувани успешно с позаконазол перорална суспензия 800 mg дневно в разделени дози за период с медиана 124 дни и не повече от 212 дни. Между 18 пациенти с непоносимост или с инфекции, рефрактерни на амфотерицин Б или итраконазол, 7 пациенти са класифицирани като отговарящи на лечението.

#### *Хромобластомикоза/мицетома*

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

#### *Кокцидиоидомикоза*

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

#### *Лечение на азол-чувствителна орофарингеална кандидоза (ОФК)*

Проведено е рандомизирано, заслепено за оценителя, контролирано проучване при HIV-позитивни пациенти с азол-чувствителна орофарингеална кандидоза (при повечето пациенти, включени в проучването, изходно е изолирана *C. albicans*). Първичната променлива за ефикасност в проучването е била клиничният отговор (дефиниран като излекуване или подобрение) след 14-дневно лечение. Пациентите са лекувани с позаконазол или флуконазол перорална суспензия (и позаконазол, и флуконазол са прилагани в доза както следва: 100 mg два пъти дневно през първия ден, след което – 100 mg веднъж дневно в продължение на 13 дни).

Честотата на клиничен отговор в това проучване е представена в Таблица 4.

Позаконазол е не по-малко ефикасен от флуконазол по отношение на честотата на клиничния терапевтичен успех както в ден 14, така и 4 седмици след края на лечението.

**Таблица 4.** Честота на клиничен терапевтичен успех при орофарингеална кандидоза

Крайна точка	Позаконазол	Флуконазол
Честота на клиничен терапевтичен успех в ден 14	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Честота на клиничен терапевтичен успех 4 седмици след края на лечението	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Честотата на клиничния терапевтичен успех се определя като броят на случаите, показали клиничен отговор (излекуване или подобрение), е разделен на общия брой случаи, подлежащи на анализ.

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

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

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

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

И в двете проучвания за профилактично приложение най-честата инфекция, която се развива въпреки профилактиката, е аспергилоза. За резултати от двете проучвания вижте Таблицы 5 и 6. При пациентите на профилактично лечение с позаконазол случаите на развитие на инфекции с *Aspergillus* са по-редки, отколкото в контролните групи.

**Таблица 5.** Резултати от клиничните проучвания за профилактика на развитието на инвазивни гъбични инфекции

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

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

а: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

б: В проучване 1899 това е периодът от рандомизацията до последната доза на изпитвания лекарствен



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

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

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

**Таблица 6.** Резултати от клиничните проучвания за профилактика на инвазивни гъбични инфекции

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

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

а: FLU/ITZ (1 899); FLU (316).

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

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

г: Всички рандомизирани

д: Всички лекувани

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

В проучване 316 общата смъртност е сходна (POS, 25%; FLU, 28%); обаче процентът на свързаните с инвазивни гъбични инфекции смъртни случаи е значимо по-нисък в групата на лечение с POS (4/301) в сравнение с групата на лечение с FLU (12/299;  $P=0,0413$ ).

### Педиатрична популация

В проучване за лечение на инвазивни гъбични инфекции са лекувани шестнадесет пациенти на възраст 8-17 години с позаконазол перорална суспензия в доза 800 mg дневно (Проучване 0041). Наличните данни при тези 16 пациенти показват, че профилът на безопасност е сходен с този при пациенти  $\geq 18$ -годишна възраст.

Освен тях, дванадесет пациенти на възраст 13-17 години са лекувани с позаконазол перорална суспензия в доза 600 mg дневно за профилактика на инвазивни гъбични инфекции (проучвания 316 и 1899). Профилът на безопасност при пациентите на възраст  $<18$  години е сходен с профила на безопасност, наблюдаван при възрастни. Фармакокинетичните данни при 10 от тези пациенти показват, че фармакокинетичният профил изглежда сходен с този при пациенти на възраст  $\geq 18$  години. В проучване при 136 педиатрични пациенти с неутропения на възраст 11 месеца - 17 години (Проучване 03579), лекувани с позаконазол перорална суспензия с дози до 18 mg/kg дневно, разделени на три приема, приблизително 50% са постигнали предварително определения таргет (Ден 7  $C_{av}$  между 500 ng/ml-2 500 ng/ml) (вж. точка 5.2).

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

#### Оценка на електрокардиограма

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

### **5.7 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Позаконазол се абсорбира за време с медиана  $t_{max}$  3 часа (след прием на храна).

Фармакокинетиката на позаконазол е линейна, след еднократен или многократен прием на доза до 800 mg, приета с богата на мазнини храна. Не е наблюдавано по-нататъшно увеличаване на експозицията, когато дози над 800 mg дневно са приемани от пациенти и здрави доброволци. На гладно AUC нараства по-малко от пропорционално при доза над 200 mg. При здрави доброволци, на гладно, разделянето на общата дневна доза (800 mg) на 200 mg четири пъти дневно, в сравнение с 400 mg два пъти дневно, показва повишаване на експозицията на позаконазол с 2,6 пъти.

#### Влияние на храната върху пероралната абсорбция при здрави доброволци

Абсорбцията на позаконазол е значимо по-висока, ако приемът на позаконазол 400 mg (веднъж дневно) е по време на или непосредствено след консумиране на богата на мазнини храна (~ 50 грама мазнини), отколкото ако е преди хранене, като  $C_{max}$  и AUC се повишават съответно с приблизително 330 % и 360 %. AUC на позаконазол е 4 пъти по-голяма при прием с богата на мазнини храна (~ 50 грама мазнини) и около 2,6 пъти по-голяма при прием с бедна на мазнини храна или хранителна добавка (14 грама мазнини) в сравнение с приема на гладно (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Разпределение

Позаконазол бавно се абсорбира и бавно се елиминира с голям привиден обем на разпределение (1 774 литра) и се свързва във висока степен с протеините (>98 %), предимно със серумен албумин.

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

Позаконазол се елиминира бавно със среден полуживот ( $t_{1/2}$ ) от 35 часа (диапазон от 20 до 66 часа).

След приложение на  $^{14}C$ -позаконазол, радиоактивността се открива главно във фецеса (77 % от радиоизотопно маркираната доза) с главен компонент основното съединение (66 % от радиоизотопно маркираната доза). Бъбречният клирънс е второстепенен път на елиминиране с 14 % от радиоизотопно маркирана доза, екскретирани в урината (<0,2 % от радиоизотопно маркираната доза в основното съединение). Стационарно състояние се постига след 7 до 10 дни многократно приложение.

## Фармакокинетика при специални популации

### *Деца (<18 години)*

След приложение на 800 mg дневно позаконазол в разделени дози за лечение на инвазивни гъбични инфекции, средната най-ниска плазмена концентрация при 12 пациенти на възраст 8 – 17 години (776 ng/ml) е сходна с концентрацията при 194 пациенти от 18 до 64 годишна възраст (817 ng/ml). В проучванията за профилактично приложение средната концентрация ( $C_{av}$ ) в стационарно състояние на позаконазол при десет юноши (на възраст 13 – 17 години) е сходна с  $C_{av}$ , постигната при възрастни ( $\geq 18$ -годишна възраст). В проучване при 136 педиатрични пациенти с неутропения на възраст 11 месеца – 17 години, лекувани с позаконазол перорална суспензия с дози до 18 mg/kg дневно, разделени на три приема, приблизително 50 % са постигнали предварително определения таргет (Ден 7  $C_{av}$  между 500 ng/ml – 2 500 ng/ml). Като цяло, експозициите са по-високи при по-големите пациенти (7 до < 18 години) отколкото при по-малките пациенти (2 до < 7 години).

### *Пол*

Фармакокинетиката на позаконазол при мъже и жени е сходна.

### *Старческа възраст*

Повишение в  $C_{max}$  (26%) и AUC (29%) е наблюдавано при пациенти в старческа възраст (24 пациенти  $\geq 65$ -годишна възраст) в сравнение с по-млади пациенти (24 пациенти на 18 – 45-годишна възраст). В клиничните проучвания за ефикасност обаче е установено, че профилът на безопасност при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст е сходен.

### *Раса*

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

### *Тегло*

Популационният фармакокинетичен модел на позаконазол концентрат за инфузионен разтвор и таблетки показва, че клирънсът на позаконазол е свързан с теглото. При пациенти  $> 120$  kg,  $C_{av}$  се понижава с 25 % и при пациенти  $< 50$  kg,  $C_{av}$  се повишава с 19 %. Ето защо се препоръчва пациентите с тегло над 120 kg да бъдат стриктно наблюдавани за пробив на гъбични инфекции.

### *Бъбречно увреждане*

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

### *Чернодробно увреждане*

След единична перорална доза на 400 mg позаконазол перорална суспензия при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) или тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (по шест в група), средната AUC е 1,3 до 1,6 пъти по-голяма в сравнение с тази при съответстващи им по други показатели участници с нормална чернодробна функция. Концентрациите на свободното вещество не са определени и не може да се изключи по-голямо повишаване на експозицията на свободен позаконазол в сравнение с наблюдаваното увеличение с 60 % в общата AUC. Елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$ ) се удължава в съответните групи от приблизително 27 часа до ~ 43 часа. При пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане не се препоръчва корекция на дозата, но е препоръчително да се подхожда с повишено внимание поради вероятността за повишаване на плазмената експозиция.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

Не се наблюдават ефекти върху електрокардиограмите, включително QT и QTc интервалите, при фармакологично проучване при маймуни при системни експозиции 4,6 пъти по-високи от концентрациите, постигнати в терапевтични дози при хора. От ехокардиографията не се вижда сърдечна декомпенсация при фармакологично проучване за безопасност с многократно приложение при плъхове, при системна експозиция 1,4 пъти по-голяма от тази, постигната терапевтично. Наблюдавано е повишено систолно и артериално кръвно налягане (до 29 mm-Hg) при плъхове и маймуни при системни експозиции 1,4 пъти и 4,6 пъти по-високи, съответно, от тези, достигнати с терапевтични дози при хора.

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

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

## 6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Макроголглицерол хидроксистеарат

Натриев цитрат дихидрат

Лимонена киселина монохидрат

Емулсия симетикон (съдържаща полидиметилсилоксан, полиетиленгликол сорбитан тристеарат, метилцелулоза, силикагел, полиетиленгликол стеарат, сорбинова киселина (E200), бензоена киселина (E210) и сярна киселина (E513))

Ксантанова гума (E415)

Натриев бензоат (E211)

Течна глюкоза

Глицерол (E422)

Титанов диоксид (E171)

Аромат на ягода (съдържащ пропиленгликол)

Пречистена вода

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

30 месеца

След първото отваряне на опаковката: 30 дни

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

Първичната опаковка е кафява бутилка от стъкло (тип III), затворена със защитена от деца и защитена от отваряне полипропиленова капачка. Напълнената и запечатана бутилка е опакована в картонена опаковка заедно с мерителна полистиренова лъжичка (2,5 ml и 5 ml) за дозиране и прилагане на суспензията.

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

Няма специални изисквания.

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

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

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

EU/1/19/1380/001

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

Дата на първо разрешаване: 25 юли 2019 г.

## **10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ММ/ГГГГ}>

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

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

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

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus u 6  
H-1045 Budapest  
УНГАРИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на

получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



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

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

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

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Позаконазол АНСL 40 mg/ml перорална суспензия  
позаконазол

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

Всеки ml съдържа 40 mg позаконазол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа глюкоза.

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

Перорална суспензия  
105 ml  
Мерителна лъжичка

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Разклатете добре преди употреба.  
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Позаконазол перорална суспензия и позаконазол таблетки НЕ са взаимозаменяеми.

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

Годен до:  
Да се изхвърли 30 дни след отваряне.  
Дата на отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

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

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

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

EU/1/19/1380/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Позаконазол АНСЛ

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

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

PC  
SN  
NN

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

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Позаконазол АНСЛ 40 mg/ml перорална суспензия  
позаконазол

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

Всеки ml съдържа 40 mg позаконазол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа глюкоза.

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

Перорална суспензия  
105 ml

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Разклатете добре преди употреба.  
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Годен до:  
Да се изхвърли 30 дни след отваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

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

EU/1/19/1380/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

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

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

### Позаконазол АНСЛ 40 mg/ml перорална суспензия позаконазол (posaconazole)

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

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

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

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

Позаконазол АНСЛ може да се използва при възрастни за лечение на следните гъбични инфекции, в случай че други противогъбични лекарства не са подействали или е трябвало да преустановите приема им:

- инфекции, причинени от гъбички от семейство Аспергилус, които не са показали подобрение по време на лечение с противогъбичните лекарства амфотерицин Б или итраконазол, или когато приемът на тези лекарства е бил преустановен;
- инфекции, причинени от гъбички от семейство Фузариум, които не са показали подобрение по време на лечение с амфотерицин Б или се е наложило лечението с амфотерицин Б да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбички, които причиняват болести, познати като хромобластомикоза и мицетом, които не са се подобрили при лечение с итраконазол или когато лечението с итраконазол е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции, причинени от гъбичка, наречена Кокцидиоидес, които не са показали подобрение при лечение с едно или повече от следните лекарства: амфотерицин Б, итраконазол или флуконазол, или когато лечението с тези лекарства е трябвало да бъде преустановено;
- инфекции на устата и гърлото („кандидоза“), причинени от гъбички, наречени Кандида, които не са били лекувани преди това.

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

- пациенти, чиято имунна система е потисната в резултат на химиотерапия за остра



- миелогенна левкемия (ОМЛ) или миелодиспластични синдроми (МДС)
- пациенти, които са на имunosупресивно лечение с висока доза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК).

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Позаконазол АНСЛ**

### **Не приемайте Позаконазол АНСЛ**

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

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

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

### **Предупреждения и предпазни мерки**

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

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

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

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

### **Деца**

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

### **Други лекарства и Позаконазол АНСЛ**

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

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

- терфенадин (използван за лечение на алергии)
- астемизол (използван за лечение на алергии)
- цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)

- пимозид (използван за лечение на симптоми на Турет и психични заболявания)
- халопантрин (използван за лечение на малария)
- хинидин (използван за лечение на нарушен сърдечен ритъм).

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

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

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

#### Други лекарства

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

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

Следните лекарства може да понижат ефективността на Позаконазол АНСЛ, като намаляват количеството на Позаконазол АНСЛ в кръвта.

- рифабутин и рифампицин (използвани за лечение на някои инфекции). Ако вече приемате рифабутин, ще трябва да си направите изследване на кръвта и да следите за някои възможни нежелани реакции на рифабутин.
- някои лекарства, използвани за лечение или предотвратяване на гърчове като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон.
- ефавиренц и фозампренавир, които се използват за лечение на ХИВ инфекция.
- лекарства, използвани за намаляване на стомашната киселинност, като циметидин, ранитидин или омепразол и подобни лекарства, които се наричат инхибитори на протонната помпа.

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

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

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

#### **Прием на Позаконазол АНСЛ с храна и напитки**

За да се подобри абсорбцията на позаконазол, когато е възможно, той трябва да се приема едновременно с храна или с калорична напитка, или веднага след това (вижте точка 3 „Как да приемате Позаконазол АНСЛ”). Няма информация за ефекта на алкохола върху позаконазол.

#### **Бременност и кърмене**

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

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

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

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

#### **Шофиране и работа с машини**

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

#### **Позаконазол АНСЛ съдържа глюкоза**

5 ml суспензия Позаконазол АНСЛ съдържат приблизително 1,75 g глюкоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml суспензия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

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

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще следи клиничния отговор и състоянието Ви, за да определи колко дълго е необходимо да приемате Позаконазол АНСЛ и дали се налага промяна в дневната Ви доза.

Таблицата по-долу показва препоръчителната доза и продължителност на лечението, които зависят от вида на инфекцията, която имате и могат да бъдат индивидуално адаптирани за Вас от Вашия лекар. Недейте да коригирате сами Вашата доза или да промените Вашата схема на лечение преди да се консултирате с Вашия лекар.

Когато е възможно, трябва да приемате позаконазол по време на хранене или с калорична напитка, или веднага след това.

Показание	Препоръчителна доза и продължителност на лечението
Лечение на рефрактерна гъбична инфекция ( <i>Инвазивна аспергилоза, фузариоза, хромобластомикоза/мицетома, кокцидиоидомикоза</i> )	Препоръчителната доза е 200 mg (една лъжичка от 5 ml) приета четири пъти дневно. Ако Вашият лекар Ви препоръча, може да приемате 400 mg (две лъжички от 5 ml) два пъти дневно, при условие, че можете да приемете и двете дози по време на приема на храна или калорична напитка, или веднага след това.
Първо лечение на кандидоза на устната кухина	През първия ден от лечението приемете 200 mg (една лъжичка от 5 ml) еднократно. След първия ден приемайте по 100 mg (2,5 ml) веднъж дневно.
Профилактика на сериозни гъбични инфекции	Приемайте по 200 mg (една лъжичка от 5 ml) три пъти дневно.

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

Ако се притеснявате, че може да сте приели прекалено голяма доза Позаконазол АНСЛ, незабавно се свържете с Вашия лекар или медицински специалист.

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

Ако сте пропуснали доза, вземете я веднага щом си спомните и продължете, както преди това. Все пак, ако приближава време за следващата доза, вземете дозата тогава, когато трябва да я вземете. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

#### **Сериозни нежелани реакции**

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

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

#### **Други нежелани реакции**

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

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

- кръвни изследвания, които показват промени в нивата на солите в кръвта – признаците включват чувство на обърканост или слабост
- нарушена чувствителност на кожата, като мравучкане, изтръпване, сърбеж, усещане за пълзене, боцкане или парене
- главоболие
- понижени нива на калий – отразени в кръвните изследвания
- понижени нива на магнезий – отразени в кръвните изследвания
- високо кръвно налягане
- загуба на апетит, болки в стомаха или разстроен стомах, отделяне на газове, сухота в устата, промени във вкусовете Ви възприятия

- киселини в стомаха (усещане за парене зад гръдната кост, което преминава към гърлото)
- ниски нива на „неутрофилите“, вид бели кръвни клетки (неутропения) –възможно е това да ви направи по-податливи на инфекции и да се отрази в кръвните изследвания
- повишена температура
- чувство на слабост, замаяност, умора или сънливост
- обрив
- сърбеж
- запек
- ректален дискомфорт

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

- анемия – признаците включват главоболие, чувство на умора или замаяност, задух или преbledняване и кръвни изследвания, които показват ниско ниво на хемоглобин
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на тромбоцити (тромбоцитопения) – състояние, което може да причини кървене
- кръвни изследвания, които показват ниски нива на „левкоцитите“, вид бели кръвни клетки (левкопения) – състояние, което може да Ви направи по-предразположени към инфекции
- повишен брой на „еозинофилите“, вид бели кръвни клетки (еозинофилия) – това може да се случи, ако имате възпаление
- възпаление на кръвоносните съдове
- проблеми със сърдечния ритъм
- припадъци (гърчове)
- увреждане на нервите (невропатия)
- отклонение в сърдечния ритъм – отразено в електрокардиограмата (ЕКГ), сърцебиене, забавен или ускорен сърдечен пулс, високо или ниско кръвно налягане
- ниско кръвно налягане
- възпаление на панкреаса (панкреатит) – това може да причини остра болка в стомаха
- притокът на кислород към далака е прекъснат (инфаркт на далака) – това може да причини остра болка в стомаха
- тежки бъбречни проблеми – признаците включват увеличено или намалено количество на отделената урина, промяна в обичайния цвят на урината
- кръвни изследвания, които показват високи нива на креатинин в кръвта
- кашлица, хълцане
- кървене от носа
- остра внезапна болка в областта на гръдния кош при дишане (плеврална болка)
- подуване на лимфните възли (лимфаденопатия)
- намалена чувствителност, особено на кожата
- тремор
- високи или ниски нива на кръвна захар
- замъглено зрение, чувствителност към светлина
- косопад (алопеция)
- язви в устата
- треперене, чувство за общо неразположение
- болка, болка в гърба или врата, болка в ръцете или краката
- задържане на течности (оток)
- менструални проблеми (необичайно вагинално кървене)
- нарушен сън (безсъние)
- пълно или частично нарушение на говора
- подуване на устата
- необичайни сънища или трудност при заспиване и поддържане на съня
- проблеми с координацията или равновесието
- възпаление на лигавицата
- запушен нос
- затруднено дишане
- дискомфорт в гърдите
- чувство на подуване
- умерено до силно гадене, повръщане, спазми и диария, обикновено причинени от вирус, стомашна болка

- оригване
- чувство на паника

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- пневмония – признаците включват задух и хрчки с променен цвят
- високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония), което може сериозно да увреди белия дроб и сърцето
- нарушения на кръвта, такива като променено кръвосъсирване, удължено време на кръвосъсирване,
- тежки алергични реакции, включително обширен обрив с мехури и лющене на кожата,
- психични проблеми, като например чуване на гласове или виждане на неща, които не съществуват
- припадане
- затруднено мислене или говор, неволеви резки движения, особено на ръцете, които не можете да контролирате
- инсулт – признаците включват болка, слабост, скованост или изтръпване в крайниците
- поява на сляпо или тъмно петно в зрителното поле
- сърдечна недостатъчност или инфаркт, което може да доведе до прекъсване на сърдечната дейност и смърт, нарушения на сърдечния ритъм, внезапна смърт
- кръвни съсиреци в крайниците (дълбока венозна тромбоза) – признаците включват силна болка или отичане на краката
- кръвни съсиреци в белия дроб (белодробна емболия) – признаците включват задух или болка при дишане
- кръвоизлив в стомаха или в червата – признаците включват повръщане на кръв или кръв в изпражненията
- запушване на червата (чревна обструкция), особено в последния отдел на тънките черва. Запушването ще попречи съдържанието в червата да премине в долната им част – признаците включват усещане на подуване, повръщане, тежък запек, загуба на апетит и спазми
- „хемолитичен уремичен синдром“ - състояние, което се характеризира с разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) със или без бъбречна недостатъчност
- „панцитопения“ - намаляване на всички видове кръвни клетки под нормата (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити), отразена в кръвните изследвания
- големи пурпурни петна по кожата (тромботична тромбоцитопенична пурпура)
- подуване на лицето или езика
- депресия
- двойно виждане
- болка в гърдите
- нарушена функция на надбъбречните жлези – това може да причини слабост, умора, загуба на апетит, промяна в цвета на кожата
- нарушена функция на хипофизата - това може да намали нивата на някои хормони в кръвта, което да се отрази на функцията на мъжките и женските полови органи
- проблеми със слуха
- псевдоалдостеронизъм, който води до високо кръвно налягане с ниски нива на калий (открива се в кръвни изследвания)

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

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

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

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете

своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Позаконазол АНСЛ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Ако в бутилката е останала суспензия повече от 30 дни след като сте я отворили за първи път, не трябва да използвате лекарството. Моля, върнете бутилката с останалото в нея количество суспензия на Вашия фармацевт.

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

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

### **Какво съдържа Позаконазол АНСЛ**

- Активното вещество е позаконазол. Всеки милилитър от пероралната суспензия съдържа 40 mg позаконазол.
- Другите съставки в суспензията са макроглицерол хидроксистеарат, натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, емулсия симетикон (съдържаща полидиметилсилоксан, полиетиленгликол сорбитан тристеарат, метилцелулоза, силикагел, полиетиленгликол стеарат, сорбинова киселина (E200), бензоена киселина (E210) и сярна киселина (E513)), ксантанова гума (E415), натриев бензоат (E211), течна глюкоза, глицерол (E422), титанов диоксид (E171), аромат на ягода (съдържащ пропиленгликол) и пречистена вода.

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

Позаконазол АНСЛ е бяла до почти бяла свободно течаща суспензия, опакована в бутилка от кафяво стъкло. Към всяка бутилка има мерителна лъжичка за измерване на дози от 2,5 и 5 ml от пероралната суспензия.

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

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

### **Производител**

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

Wessling Hungary Kft.

Anonymus u 6  
H-1045 Budapest  
Унгария

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Малта

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

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

**Други източници на информация**

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