

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

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

40 mg pozakonazol tartalmaz egy ml belsőleges szuszpenzióban.

Ismert hatású segédanyag:

A gyógyszer hozzávetőlegesen 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Belsőleges szuszpenzió

Fehér vagy csaknem fehér, jól folyó szuszpenzió.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Posaconazole AHCL belsőleges szuszpenzió a következő gombafertőzések kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont):

- Invazív aspergillosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re vagy itrakonazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Fusariosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re rezisztens, illetve akik az amfotericin B-t nem tolerálják;
- Chromoblastomycosis és mycetoma, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége itrakonazolra rezisztens, illetve akik az itrakonazolra nem tolerálják;
- Coccidioidomycosis, olyan betegek esetében, akiknek a betegsége amfotericin B-re, itrakonazolra vagy flukonazolra rezisztens, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálják;
- Oropharyngealis candidiasis: Első vonalbeli kezelésként olyan betegeknél, akiknek súlyos a betegsége, vagy akiknek legyengült az immunrendszere, és akiknél a topikális kezeléstől nem várható jó eredmény.

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

A Posaconazole AHCL belsőleges szuszpenzió javallott továbbá invazív gombafertőzések megelőzésére a következő betegeknél:

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

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

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

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

#### Adagolás

A pozakonazol 100 mg gyomornedv-ellenálló tabletta és 300 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátum gyógyszerformában is elérhető. A pozakonazol belsőleges szuszpenzió helyett a pozakonazol tabletta a választandó gyógyszerforma a plazmakoncentráció optimalizálásához és általában a magasabb plazma gyógyszerexpozíció biztosításához.

A javasolt adagolást az 1. táblázat tartalmazza.

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

<b>Javallat</b>	<b>Dózis és kezelési időtartam</b> (lásd 5.2 pont)
Rezisztens invazív gombafertőzés (IGF)/az első vonalbeli kezelésre intoleráns IGF-es betegek	200 mg (5 ml) naponta négyszer. Azoknak a betegeknek, akik tolerálják az ételt vagy a tápszert, naponta kétszer 400 mg (10 ml) adható, étkezés, illetve tápszer adása közben vagy közvetlenül azt követően. A kezelés időtartama az alapbetegség súlyosságától, az immunsuppresszióból való felépüléstől és a klinikai választól függ.
Oropharyngealis candidiasis	200 mg (5 ml) telítő adag egy alkalommal az első napon, majd 100 mg (2,5 ml) naponta egyszer 13 napon keresztül. A felszívódás elősegítése és a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a Posaconazole AHCL minden egyes adagját étkezés, illetve azoknak a betegeknek, akik nem tudnak ételt fogyasztani, tápszer adása közben vagy közvetlenül azt követően kell beadni.
Invazív gombafertőzés megelőzése	200 mg (5 ml) naponta háromszor. A felszívódás elősegítése és a megfelelő expozíció biztosítása érdekében a Posaconazole AHCL minden egyes adagját étkezés, illetve azoknak a betegeknek, akik nem tudnak ételt fogyasztani, tápszer adása közben vagy közvetlenül azt követően kell beadni. A kezelés időtartama a neutropeniából, illetve az immunsuppresszióból való felépüléstől függ. Akut myeloid leukaemiás vagy myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében a Posaconazole AHCL profilaktikus alkalmazását több nappal a neutropenia feltételezett kialakulását megelőzően meg kell kezdeni, és a neutrofilszám $\text{mm}^3$ -enként 500 sejt fölé való emelkedését követő további 7 napig folytatni.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Károsodott veseműködés*

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

##### *Károsodott májműködés*

A májkárosodás (beleértve a krónikus májbetegség Child-Pugh C stádiumát is) pozakonazol farmakokinetikájára gyakorolt hatására vonatkozó, korlátozott adatok a normál májműködésű

betegeknél mérthez képest emelkedett plazmaexpozíciót mutatnak, ez azonban nem indokolja a dózismódosítás szükségességét (lásd 4.4 és 5.2 pont). A magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság javasolt.

#### *Gyermekek és serdülők*

A pozakonazol biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem lehet ajánlást tenni.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A belsőleges szuszpenzió az alkalmazás előtt alaposan felrázandó. A bármilyen, szemmel látható üledéket mutató üvegeket 10 másodpercig kell erősen rázni.

Az invazív aspergillosis elsődleges kezelésére más gyógyszerformájú, pozakonazol-tartalmazó készítmények is rendelkezésre állnak.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

Együttadás ergot alkaloidokkal (lásd 4.5 pont).

Együttadás a CYP3A4-szubsztrátokhoz tartozó terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddel, pimoziddal, halofantrinnal vagy kinidinnel, mivel az együttadás ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti, és QTc-megnyúláshoz, valamint ritkán torsades de pointes kialakulásához vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

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

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

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

#### Túlérzékenység

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

#### Májtoxicitás

Májreakciókról (pl. enyhe vagy közepes fokú emelkedés az ALAT, ASAT, alkalikus foszfatáz, összbilirubin szintjében és/vagy klinikailag megnyilvánuló hepatitis) számoltak be a pozakonazol-kezelés alatt. Az emelkedett májfunkciós értékek a kezelés leállítását követően általában normalizálódtak, és néhány esetben ez a kezelés megszakítása nélkül is bekövetkezett. Ritkán súlyosabb májreakciókat jelentettek, melyek kimenetele halálos volt.

A pozakonazol májkárosodásban szenvedő betegeknél a korlátozott klinikai tapasztalat és annak lehetősége miatt, hogy ezeknél a betegeknél a pozakonazol plazmaszintek emelkedettek lehetnek, csak elővigyázatossággal alkalmazható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## A májfunkció monitorozása

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

### QTc-megnyúlás

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

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

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

### Gyógyszerkölcsonhatások

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

### Midazolám és egyéb benzodiazepinek

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

### Vinkrisztin-toxicitás

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

### Venetoklax toxicitás

Erős CYP3A-inhibitorok – beleértve a pozakonazolt is – venetoklaxszal (egy CYP3A4 szubsztrát) történő együttes alkalmazása növelheti a venetoklax alkalmazásával összefüggő toxicitások, beleértve a tumorlízis-szindróma (TLS) és a neutropenia kockázatát is (lásd 4.3 és 4.5 pont). Részletes információk a venetoklax alkalmazási előírásában találhatóak.

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

Kombinációban a pozakonazol koncentrációja jelentősen csökkenhet; ezért a pozakonazollal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül a

kockázatot (lásd 4.5 pont).

### Emésztőrendszeri működészavar

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

### Segédanyagok

A gyógyszer hozzávetőlegesen 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml szuszpenzióban. Ritkán előfordul glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a készítményt.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása a pozakonazolra

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

#### *Rifabutin*

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

#### *Efavirenz*

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

#### *Foszamprenavir*

Pozakonazol és foszamprenavir együttes alkalmazása a pozakonazol plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Amennyiben együttes alkalmazás szükséges, az áttöréssel járó gombafertőzések gondos monitorozása javasolt. A foszamprenavir ismételt adagolása (naponta kétszer 700 mg 10 napon át) a pozakonazol belsőleges szuszpenzió (200 mg egyszer az 1. napon, 200 mg kétszer a 2. napon, aztán naponta kétszer 400 mg 8 napon át)  $C_{max}$ -értékét 21%-kal és AUC-értékét 23%-kal csökkentette. Nem ismert a pozakonazol foszamprenavir szintjére gyakorolt hatása, amikor a foszamprenavirt ritonavirrel együtt adják.

#### *Fenitoin*

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

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

A pozakonazol plazmakoncentrációi ( $C_{max}$  és AUC) 39%-kal csökkentek, ha a pozakonazolt cimetidinnel adták együtt (400 mg naponta kétszer), feltehetően a gyomorsavtermelés csökkenése következtében kialakuló csökkent felszívódás miatt. A pozakonazol H<sub>2</sub>-receptor-antagonistákkal

történő együttadását, ha lehet, kerülni kell. Hasonlóképpen a 400 mg pozakonazol és napi 40 mg ezomeprazol együttes alkalmazása az átlagos  $C_{max}$  46%-os és az AUC 32%-os csökkenését eredményezte a 400 mg pozakonazol önmagában történő alkalmazásához képest. A pozakonazol protonpumpa-inhibitorokkal történő együtt adását, ha lehet, kerülni kell.

#### *Étel*

A pozakonazol felszívódását az étel jelentősen fokozza (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### A pozakonazol hatásai más gyógyszerekre

A pozakonazol a CYP3A4 hatásos inhibitora. A pozakonazolnak CYP3A4-szubsztráttal való együttadása a CYP3A4-szubsztrát expozíció nagyfokú növekedését eredményezheti, amit a takrolimuszra, szirolimuszra, atazanavirra és midazolámra kifejtett hatása szemléltet az alábbiakban. Elővigyázatosság ajánlott a pozakonazolnak az intravénásan adagolt CYP3A4-szubsztráttal való együttadásakor, továbbá a CYP3A4-szubsztrát adagjának csökkentésére is szükség lehet. Amennyiben a pozakonazolt olyan CYP3A4-szubsztráttal adják együtt, amelyet szájon át adagolnak, és amely esetében a plazmakoncentráció megemelkedése elfogadhatatlan mellékhatásokkal járhat, a CYP3A4-szubsztrát plazmakoncentrációját és/vagy a mellékhatásokat szorosan monitorozni, és az adagot szükség szerint módosítani kell. Számos interakciós vizsgálatot végeztek egészséges önkénteseken, akikben magasabb a pozakonazol expozíciója, szemben a hasonló adaggal kezelt betegekénél. A pozakonazolnak a CYP3A4-szubsztrátra kifejtett hatása betegek esetén valamivel alacsonyabb lehet annál, mint amit egészséges önkénteseken figyeltek meg, és ez a hatás a betegek közötti eltérő pozakonazol-expozíciónak köszönhetően várhatóan eltérő lesz a betegek között. Egy betegen belül is eltérő lehet a pozakonazollal való együttes alkalmazásnak a CYP3A4-szubsztrát plazmaszintjére gyakorolt hatása, kivéve, ha a pozakonazol szigorúan standardizált módon adják az étkezéshez képest, mivel az étkezésnek nagy hatása van a pozakonazol-expozícióra (lásd 5.2 pont).

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

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

#### *Ergot alkaloidok*

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

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

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

#### *Vinka alkaloidok*

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

#### *Rifabutin*

A pozakonazol a rifabutin  $C_{max}$ -értékét 31%-kal és AUC-értékét 72%-kal emelte. A pozakonazol és rifabutin együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak a beteg számára nyújtott előny nem múlja felül

a kockázatot (a rifabutin hatását a pozakonazol plazmaszintjeire lásd előbb). Ezen gyógyszerek együttadása esetén a teljes vérkép és az emelkedett rifabutin-szintekkel összefüggő mellékhatások (pl. uveitis) gondos monitorozása javasolt.

#### *Szirolimusz*

Az ismételt dóziséjú pozakonazol belsőleges szuszpenzió (400 mg naponta kétszer, 16 napon át) a szirolimusz (2 mg egy dózisban)  $C_{max}$ - és AUC-értékét átlagosan 6,7, illetve 8,9-szeresére (tartomány: 3,1-szerestől 17,5-szeresig) emelte egészséges egyéneknél. A pozakonazol szirolimuszra kifejtett hatása a betegekben nem ismert, de a pozakonazol expozíciójának variabilitása miatt a betegekben változékonyság várható. Nem ajánlott a pozakonazol szirolimusszal való együttes alkalmazása, és ezt, amikor csak lehetséges, el kell kerülni. Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek tartják, a pozakonazol-kezelés elkezdésekor a szirolimusz adagjának nagymértékű csökkentése javasolt, és nagyon gyakran ellenőrizni kell a szirolimusz minimális koncentrációját a teljes vérben. Meg kell határozni a szirolimusz koncentrációját a pozakonazollal történő kezelés elkezdésekor, az együttes alkalmazás idején, valamint a kezelés leállításakor, és a szirolimusz adagját ennek megfelelően módosítani kell. Megjegyzendő, hogy pozakonazollal történő együttes alkalmazáskor a szirolimusz minimális koncentrációja és AUC-je közötti kapcsolat megváltozik. Ennek eredményeképp a terápiás értékhatárok közé eső minimális szirolimusz-koncentrációk szubterápiás szinteket eredményezhetnek. Ezért a szokásos terápiás tartomány felső felébe eső minimális koncentrációkat kell megcélozni, és gondosan figyelni kell a klinikai jeleket és tüneteket, laboratóriumi paramétereiket és szövetbiopsziákat.

#### *Ciklosporin*

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

#### *Takrolimusz*

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

#### *HIV-proteáz-inhibitorok*

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

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



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

Amikor pozakonazolt valamilyen, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepinnel (pl. midazolám, triazolám, alprazolám) adják együtt, a szedáció megnyúlásának kockázata miatt javasolt a dózis módosításának a mérlegelése (lásd 4.4 pont).

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

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

*Digoxin*

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

*Szulfonilureák*

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

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

Mivel az ATRA a hepaticus CYP450 enzimeken, főleg a CYP3A4-en keresztül metabolizálódik, együttes alkalmazása a pozakonazzal – amely egy erős CYP3A4-inhibitor - fokozott toxicitást (különösen hypercalcaemiát) eredményező, emelkedett tretinoin-expozícióhoz vezethet.

Monitorozni kell a szérumkalcium-szinteket, és amennyiben szükséges, a tretinoin adagjának megfelelő módosítását fontolóra kell venni a pozakonazzal történő kezelés ideje alatt, valamint a kezelést követő napok során.

*Venetoklax*

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

Lásd a venetoklax alkalmazási előírását.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

#### Terhesség

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

Emberben a potenciális kockázat nem ismert.

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

#### Szoptatás

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

#### Termékenység

A pozakonazolnak legfeljebb 180 mg/ttkg-ig (egészséges önkénteseknél a naponta kétszer 400 mg-os adagolási séma mellett mért dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 1,7-szerese) nem volt hatása a hím patkányok termékenységére, illetve legfeljebb 45 mg/ttkg-ig (a naponta kétszer 400 mg-os adagolási séma mellett 2,2-szerese) a nőstény patkányok termékenységére. A pozakonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásának felméréséhez nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

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

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

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

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

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

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	neutropenia
Nem gyakori:	thrombocytopenia, leukopenia, anaemia, eosinophilia, lymphadenopathia, lépinfarktus
Ritka:	haemolyticus uraemiás szindróma, thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, véralvadási zavar, haemorrhagia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	allergiás reakció

Ritka:	túlérzékenységi reakció
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	
Ritka:	mellékvese-elégtelenség, csökkent szérumgonadotropin, pseudoaldosteronismus
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	elektrolitegyensúly-zavar, anorexia, étvágycsökkenés, hypokalaemia, hypomagnesaemia
Nem gyakori:	hyperglykaemia, hypoglykaemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori:	szokatlan álmok, zavartság, alvászavar
Ritka:	pszichés zavarok, depresszió
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	paraesthesia, szédülés, aluszékonyság, fejfájás, dysgeusia
Nem gyakori:	konvulziók, neuropathia, hypaesthesia, tremor, aphasia, insomnia
Ritka:	cerebrovascularis törtézés, encephalopathia, perifériás neuropathia, ájulás
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Nem gyakori:	homályos látás, photophobia, csökkent látásélesség
Ritka:	diplopia, scotoma
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Ritka:	halláskárosodás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori:	hosszú QT szindróma <sup>§</sup> , kóros elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitatio, bradycardia, supraventricularis extrasystolia, tachycardia
Ritka:	torsade de pointes, hirtelen halál, kamrai tachycardia, keringés- és légzésleállás, szívélégtelenség, myocardialis infarctus
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	hypertonia
Nem gyakori:	hypotensio, vasculitis
Ritka:	tüdőembólia, mélyvénás trombózis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	köhögés, epistaxis, csuklás, orrdugulás, mellhártyafájdalom, tachypnoe
Ritka:	pulmonalis hypertonia, interstitialis pneumonia, pneumonitis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nagyon gyakori:	hányinger
Gyakori:	hányás, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, szájszárazság, flatulencia, székrekedés, anorectalis diszkomfortérzés

Nem gyakori:	pancreatitis, hasi distensio, enteritis, gyomortáji diszkomfortérzés, böfögés, gastrooesophagealis refluxbetegség, szájüregi oedema
Ritka:	gastrointestinalis vérzés, ileus
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori:	emelkedett májfunkciós értékek (emelkedett ALAT, emelkedett ASAT, emelkedett bilirubin, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett GGT)
Nem gyakori:	hepatocellularis károsodás, hepatitis, icterus, hepatomegalia, cholestasis, májtoxicitás, abnormális májfunkció
Ritka:	májelégtelenség, cholestaticus hepatitis, hepatosplenomegalia, májérzékenység, asterixis
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus
Nem gyakori:	szájfekély, alopecia, dermatitis, erythema, petechiák
Ritka:	Stevens–Johnson-szindróma, vesicularis bőrkiütés
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori:	hátfájás, nyakfájás, izom- és csontfájdalom, végtagfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	akut veseelégtelenség, veseelégtelenség, emelkedett kreatininszint
Ritka:	renalis tubularis acidosis, interstitialis nephritis
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	menstruációs zavar
Ritka:	emlőfájdalom
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori:	láz, asthenia, fáradtság
Nem gyakori:	ödéma, fájdalom, hidegrázás, rossz közérzet, mellkasi diszkomfort, gyógyszerintolerancia, remegésérzés, nyálkahártya-gyulladás
Ritka:	nyelvödéma, arcödéma
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nem gyakori:	megváltozott gyógyszer szintek, csökkent foszfor szint, abnormális mellkas-röntgen

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

§ Lásd 4.4 pont.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

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

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

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## **4.9 Túladagolás**

A klinikai vizsgálatokban azok a betegek, akik a pozakonazol belsőleges szuszpenziót legfeljebb 1600 mg/nap dózisban kapták, nem tapasztaltak olyan mellékhatásokat, melyek különböztek volna az alacsonyabb dózisok esetén jelentett mellékhatásoktól. Véletlen túladagolást egy betegnél jeleztek, aki 1200 mg pozakonazol belsőleges szuszpenziót vett be naponta kétszer három napon át. A vizsgáló nem észlelt mellékhatást.

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

#### Hatásmechanizmus

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

#### Mikrobiológia

A pozakonazol *in vitro* a következő mikroorganizmusokkal szemben hatásos: *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* fajok (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* és *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajok. A mikrobiológiai adatok arra utalnak, hogy a pozakonazol hatásos a *Rhizomucor*, *Mucor*, valamint *Rhizopus* fajokkal szemben; a klinikai adatok azonban túlságosan korlátozottak jelenleg, hogy a pozakonazol hatásosságát meg lehessen ítélni ezekkel a kórokozókkal szemben.

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

#### Rezisztencia

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

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

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

EUCAST ECOFF-értékek:

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

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

#### Határérték koncentrációk

EUCAST MIC határérték koncentrációk pozakonazolra [érzékeny (S); rezisztens (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

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

#### Kombináció más antifungális szerekkel

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

#### Farmakokinetikai / farmakodinámiás összefüggések

A MIC-értékkel osztott teljes gyógyszer-expozíció (AUC/MIC) és a klinikai kimenetel között összefüggést találtak. *Aspergillus*-szal fertőzött betegek esetében a kritikus arány  $\sim$ 200 volt. Az *Aspergillus*-szal fertőzött betegeknél különösen fontos a maximális plazmaszintek elérésének biztosítása (lásd 4.2 és 5.2 pontban a javasolt adagolási rendet és a tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatását).

#### Klinikai tapasztalat

##### *A pozakonazol belsőleges szuszpenzióval végzett vizsgálatok összefoglalása*

##### *Invazív aspergillosis*

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

Amint a 3. táblázat mutatja, sikeres választ (teljes vagy részleges gyógyulás) a kezelés végén a pozakonazzal kezelt betegek 42%-ánál észleltek, szemben a külső csoport 26%-ával. Ez azonban

nem egy prospektív, randomizált, kontrollós klinikai vizsgálat volt, ezért a külső kontrollcsoporttal történő minden összehasonlítást körültekintően kell értékelni.

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

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

#### *Fusarium spp.*

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

#### *Chromoblastomycosis/Mycetoma*

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

#### *Coccidioidomycosis*

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

#### *Azolérzékeny oropharyngealis candidiasis (OPC) kezelése*

Egy randomizált, az értékelő szempontjából vak, kontrollált vizsgálatot végeztek HIV-vel fertőzött betegekben, akiknek azolérzékeny oropharyngealis candidiasis volt (a legtöbb vizsgált betegből a kiinduláskor *C. albicans*-t izoláltak). Az elsődleges hatásossági változó a klinikai siker aránya volt (definíció szerint gyógyulás vagy javulás) 14 napos kezelés után. A betegeket pozakonazol vagy flukonazol belsőleges szuszpenzióval kezelték (mind a pozakonazol, mind a flukonazol a következőképpen adagolták: 100 mg kétszer az első nap, majd 100 mg naponta egyszer 13 napon keresztül).

A fenti vizsgálatból származó klinikai válasz arányokat az alábbi 4. táblázat mutatja.

A pozakonazol nem bizonyult kevésbé hatásosnak, mint a flukonazol a klinikai siker arányt tekintve a 14. napon, valamint 4 héttel a kezelés befejezését követően.

**4. táblázat:** Klinikai siker arányok oropharyngealis candidiasis esetén

Végpont	Pozakonazol	Flukonazol
Klinikai siker arány a 14. napon	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Klinikai siker arány 4 héttel a kezelés befejezése után	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

A klinikai siker arányt meghatározás szerint az értékelés szerint klinikai választ (gyógyulás vagy javulás) mutató esetek és az értékelésre alkalmas összes eset számának hányadosa adta.

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

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

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

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

Mindkét profilaxis-vizsgálatban az aspergillosis volt a leggyakoribb, áttörő infekció. A két vizsgálat eredményeit lásd az 5. és 6. táblázatban. A pozakonazol-profilaxisban részesült betegeknél a kontrollcsoporthoz viszonyítva ritkábban fordult elő áttörő Aspergillus-fertőzés.

**5. táblázat:** Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei

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

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

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

**6. táblázat:** Az invazív gombafertőzés profilaxisának klinikai vizsgálati eredményei



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

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

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

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

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

d: Összes randomizált

e: Összes kezelt

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

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

### Gyermekek és serdülők

Egy invazív gombafertőzéses vizsgálat (0041. számú vizsgálat) során tizenhat, 8-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 800 mg/nap dózissal. A 16, gyermekgyógyászati betegből származó adat alapján a biztonságossági jellemzők hasonlóak, mint a 18 éves és annál idősebb betegeknél.

Ezenfelül, tizenkét, 13-17 éves beteget kezeltek pozakonazol belsőleges szuszpenzióval, 600 mg/nap dózissal invazív gombafertőzés megelőzésére (316-os és 1899-es számú vizsgálat). A biztonságossági jellemzők ezeknél a 18 éves kor alatti betegeknél hasonlóknak mutatkoznak a felnőttekben megfigyelt biztonságossági jellemzőkhöz képest. A gyermekgyógyászati betegek körébe tartozó 10 beteg farmakokinetikai adatai alapján a farmakokinetikai jellemzők hasonlóak a 18 éves és annál idősebb betegekéhez képest. Egy olyan vizsgálatban (03579. számú vizsgálat), amelyet 136, 11 hónapos – 17 éves, neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati beteg bevonásával végeztek, akiket naponta háromszori adagra elosztott, legfeljebb 18 mg/ttkg/nap pozakonazol belsőleges szuszpenzióval kezeltek, a vizsgálati alanyok hozzávetőleg 50%-a érte el az előre meghatározott célt (egyensúlyi, átlagos koncentráció [Cav-érték] a 7. napon: 500 ng/ml–2500 ng/ml) (lásd 5.2 pont).

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

### Elektrokardiogram-értékelés

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

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A pozakonazol ~3 órás  $t_{max}$  középpértékkel szívódik fel (táplált betegeknél). A pozakonazol farmakokinetikája lineáris egy vagy több dózis adását követően 800 mg-ig, ha magas zsírtartalmú étel fogyasztása közben veszik be. Az expozíció további növekedését nem figyelték meg, ha 800 mg feletti napi dózist adtak betegeknek és egészséges önkénteseknek. Éhgyomri állapotban a 200 mg feletti dózisoknál az AUC növekedése arányában kisebb volt. Egészséges önkénteseken éhgyomri körülmények között kimutatták, hogy a napi dózis (800 mg) négy 200 mg-os dózissal történő elosztása a napi kétszer 400 mg-mal összehasonlítva a pozakonazol-expozíciót 2,6-szeresére növelte.

### Az étkezés hatása a felszívódásra orális alkalmazását követően egészséges önkénteseken

A pozakonazol felszívódása az étkezés előtt történt adáshoz képest jelentősen növekedett, ha a 400 mg pozakonazol (napi egyszeri adagolás) magas zsírtartalmú (~50 g zsír) táplálék fogyasztása közben, illetve közvetlenül azt követően adták, ami a  $C_{max}$  kb. 330%-os és az AUC kb. 360%-os növekedését eredményezte. A pozakonazol AUC-je az éhgyomri állapothoz képest 4-szer nagyobb, ha magas zsírtartalmú (~50 g zsír) étel fogyasztása közben adják, és körülbelül 2,6-szer nagyobb, ha zsírmentes táplálék vagy tápszer fogyasztása közben adják (14 g zsír) (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Eloszlás

A pozakonazol lassan szívódik fel és lassan eliminálódik, nagy látszólagos megoszlási térfogata van (1774 liter), és nagymértékben kötődik (> 98%) fehérjékhez, elsősorban szérumalbuminhoz.

### Biotranszformáció

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

### Elimináció

A pozakonazol lassan eliminálódik, az átlagos felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) 35 óra (20 és 66 óra között).  $^{14}C$ -gyel jelölt pozakonazol adását követően a radioaktivitás elsősorban a székletből volt kimutatható (az izotóppal jelölt dózis 77%-a), aminek a fő összetevője az anyavegyület volt (az izotóppal jelölt dózis 66%-a). A vesén keresztül történő kiválasztás alárendelt jelentőségű, az izotóppal jelölt dózis 14%-a ürül ki a vizelettel (az izotóppal jelölt dózis < 0,2%-a az anyavegyület). Az egyensúlyi állapot többszörös dózisu alkalmazás esetén 7-10 nap alatt alakul ki.

### Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

#### *Gyermekek és serdülők (<18 év)*

Napi 800 mg pozakonazol több részletben történő, invazív gombafertőzés kezelésére történő adását követően az átlagos minimum plazmakoncentráció 12, 8 és 17 év közötti betegnél (776 ng/ml) hasonló volt a 194, 18 és 64 év közötti betegnél észlelthez (817 ng/ml) képest. Úgyisntén, a profilaktikus vizsgálatokban a pozakonazol egyensúlyi, átlagos koncentrációja ( $C_{av}$ ) hasonló volt a

tíz serdülőnél (13-17 éves) a felnőttekben ( $\geq 18$  éves) tapasztaltakéhoz képest. Egy olyan vizsgálatban, amelyet 136, 11 hónapos – 17 éves, neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati beteg bevonásával végeztek, akiket naponta háromszori adagra elosztott, legfeljebb 18 mg/ttkg/nap pozakonazol belsőleges szuszpenzióval kezeltek, a vizsgálati alanyok 50%-a érte el az előre meghatározott célt (Cav-érték a 7. napon: 500 ng/ml–2500 ng/ml). Az expozíciók általában magasabbnak bizonyultak idősebb (7 - <18 éves), mint a fiatalabb (2 - <7 éves) betegek esetében.

#### *Nem*

A pozakonazol farmakokinetikája hasonló férfiakban és nőkben.

#### *Idősek*

Idős vizsgálati alanyoknál (65 éves és annál idősebb, 24 alany) a  $C_{max}$  (26%) és az AUC (29%) emelkedését figyelték meg a fiatalabb alanyokhoz viszonyítva (18 és 45 év közötti, 24 alany). Azonban a klinikai hatásossági vizsgálatok biztonságossági profilja a fiatal és idős betegekénél hasonló volt.

#### *Rassz*

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

#### *Testtömeg*

A pozakonazol koncentrátum oldatos infúzióhoz és tablettá populációs farmakokinetikai modellje azt mutatja, hogy a pozakonazol clearance-e és a testtömeg között összefüggés van. A 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegekénél a Cav-érték 25%-kal csökkent, valamint az 50 kg-nál kisebb testtömegű betegekénél a Cav-értéke 19%-kal emelkedett.

Emiatt a 120 kg-nál nagyobb testtömegű betegekénél az áttöréssel járó gombafertőzések veszélye miatt szoros monitorozás javasolt.

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Májkárosodás*

Enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegekénél (csoportonként hat fő) egyetlen 400 mg-os, szájon át adott pozakonazol belsőleges szuszpenzió adagot követően az átlagos AUC 1,3–1,6-szer magasabb volt, mint a normális májfunkciójú, egyebekben hasonló tulajdonságú kontroll betegekénél. A szabad koncentrációkat nem mérték, így nem zárható ki, hogy a szabad pozakonazol-expozíció nagyobb mértékben növekedett, mint az össz-AUC esetén megfigyelt 60%-os növekedés. Az eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) a csoportok adott sorrendjében kb. 27 órától legfeljebb ~43 órára növekedett. Az adag módosítása az enyhétől a súlyosig terjedő májkárosodásban szenvedő betegekénél nem javasolt, de a magasabb plazmaexpozíció lehetősége miatt elővigyázatosság ajánlott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A többi azoltípusú gomba elleni szerhez hasonlóan, a szteroidhormonok szintézisének gátlásával összefüggő hatásokat észleltek a pozakonazzal végzett ismételt dózissú toxicitási vizsgálatokban. Mellékvese-szuppressziós hatásokat figyeltek meg a patkányokon és kutyákon végzett toxicitási

vizsgálatokban az emberi terápiás dózisok esetén létrejövő vagy annál nagyobb expozíció esetén.

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

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

Nem észleltek az elektrokardiogramra kifejtett hatásokat, a QT- és QTc-intervallumot is beleértve, egy majmokon végzett, ismételt dózisú biztonságossági farmakológiai vizsgálatban az emberi terápiás dózisok esetén kialakuló koncentrációknál 4,6-szer nagyobb szisztémás expozíció esetén. Az echocardiographia nem igazolt kardiális dekompenzációt egy patkányokon végzett, ismételt dózisú biztonságossági farmakológiai vizsgálatban a terápiásan kialakulónál 1,4-szer nagyobb szisztémás expozíció esetén. Patkányoknál és majmokban emelkedett szisztolés és artériás vérnyomást észleltek (legfeljebb 29 Hgmm) a humán terápiás dózisok esetén kialakulónál 1,4-szer, illetve 4,6-szer nagyobb szisztémás expozíciók esetén.

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

makrogolglycerin-hidroxisztearát  
nátrium-citrát-dihidrát  
citromsav-monohidrát  
szimetikon emulzió (polidimetilsziloxánt, polietilén-glikol-szorbitán-trisztearátot, metilcellulózt, szilícium-dioxidot, polietilén-glikol-sztearátot, szorbinsavat (E200), benzoésavat (E210) és kénsavat (E513) tartalmaz)  
xantán gumi (E415)  
nátrium-benzoát (E211)  
folyékony glükóz  
glicerín (E422)  
Titán-dioxid (E171)  
Mesterséges éperzésítés (propilén-glikolt tartalmaz)  
Tisztított víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap

Az első felnyitást követően: 30 nap

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az elsődleges csomagolás (III-as típusú) borostyán üveg gyermekbiztos és felnyitást jelző polipropilén kupakkal lezárva. A lezárt teli üveg a szuszpenzió kiadása és felhasználása céljából egy fokbeosztású polisztrén kanál (2,5 ml és 5 ml) mellett egy dobozba van csomagolva.

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

Nincsenek különleges előírások.

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

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

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

EU/1/19/1380/001

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

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

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

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

## **II. MELLÉKLET**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

### **- Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

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



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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió  
pozakonazol

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg pozakonazol tartalmaz milliliterenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Glükózt tartalmaz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Belsőleges szuszpenzió.  
105 ml  
Adagolókanál

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Használat előtt alaposan felrázandó.  
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

A pozakonazol belsőleges szuszpenzió és a pozakonazol tabletták NEM helyettesíthető egymással.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
Felbontás után 30 nappal ki kell dobni.  
Felbontás ideje:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

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

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

EU/1/19/1380/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Posaconazole AHCL

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió  
pozakonazol

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg pozakonazol tartalmaz milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Glükózt tartalmaz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Belsőleges szuszpenzió

105 ml

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Használat előtt alaposan felrázandó.  
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
Felbontás után 30 nappal ki kell dobni.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

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

EU/1/19/1380/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

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

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Posaconazole AHCL 40 mg/ml belsőleges szuszpenzió pozakonazol

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

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

A Posaconazole AHCL a következő gombafertőzések kezelésére alkalmazható felnőtteknél, amennyiben egyéb gomba elleni gyógyszerek hatástalanok voltak, vagy abba kellett hagynia szedésüket:

- az Aspergillus családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek a gombaellenes hatású amfotericin B vagy itraconazol gyógyszerekre nem javultak, vagy ezekkel a gyógyszerekkel történő kezelést le kellett állítani;
- a Fusarium családba tartozó gombák által okozott fertőzések esetén, melyek az amfotericin B-kezelés hatására nem javultak, vagy az amfotericin B-kezelést le kellett állítani;
- gombák által okozott, úgynevezett kromoblasztomikózis, illetve micetóma nevű fertőzések esetén, melyek itraconazol-kezelés hatására nem javultak, vagy az itraconazol-kezelést le kellett állítani;
- a Coccidioides nevű gomba által okozott fertőzések esetén, melyek nem javultak az amfotericin B-vel, az itraconazzal vagy a flukonazzal végzett egy vagy több kezelés hatására, illetve ha ezekkel a gyógyszerekkel történő kezelést le kellett állítani;
- a Candida családba tartozó gombák által okozott száj- vagy torokfertőzések esetén (amiket szájpenésznek is neveznek), amelyeket korábban nem kezeltek.

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

- olyan betegeknek, akiknek gyenge az immunrendszere „akut mieloid leukémia” (AML) vagy „mielodiszpláziás szindróma” (MDS) elleni kemoterápia miatt;
- olyan betegeknek, akik vérképző őssejt átültetés (HSCT) után nagy adag, az immunrendszer



működését gátló kezelést kaptak.

## 2. Tudnivalók a Posaconazole AHCL szedése előtt

### Ne szedje a Posaconazole AHCL-t:

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

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

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

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

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

### Gyermekek és serdülők

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

### Egyéb gyógyszerek és a Posaconazole AHCL

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

### Ne szedje a Posaconazole AHCL-t, ha az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket szedi:

- terfenadin (allergia kezelésére);
- asztemizol (allergia kezelésére);
- ciszaprid (gyomorproblémák kezelésére);

- pimozid (a Tourette-betegség és mentális betegség tüneteinek kezelésére);
- halofantrin (malária kezelésére);
- kinidin (szívritmuszavar kezelésére).

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

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

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

### Egyéb gyógyszerek

Feltétlenül nézze meg az előzőekben megadott azon gyógyszerek listáját, melyeket tilos a Posaconazole AHCL-lel együtt szedni. A fent megnevezett gyógyszereken kívül léteznek más olyan gyógyszerek, amelyek magukban hordozzák a ritmuszavarok kockázatát, ami fokozottabb lehet, ha ezeket Posaconazole AHCL-lel együtt szedik. Feltétlenül sorolja fel kezelőorvosának az összes, Ön által szedett gyógyszert (a vényköteleseket és a vény nélkül kaphatókat is).

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

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

- rifabutín és rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére). Amennyiben Ön rifabutín-kezelés alatt áll, vérképe ellenőrzésére és a rifabutín lehetséges mellékhatásainak nyomon követésére lesz szükség.
- néhány, a görcsrohamok kezelésére vagy megelőzésére alkalmazott gyógyszer, mint például a fenitoin, a karbamazepin, a fenobarbitál vagy a primidon.
- efavirenz és foszamprenavir, melyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak.
- a gyomorsavat csökkentő gyógyszerek, mint például a cimetidin és a ranitidin vagy az omeprazol és az ehhez hasonló, protonpumpa-gátlónak nevezett gyógyszerek.

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

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

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

#### **A Posaconazole AHCL egyidejű bevétele étellel és itallal**

A pozakonazol felszívódásának javítása érdekében, amikor csak lehetséges, étkezés, illetve tápszer adása közben, vagy közvetlenül azt követően kell alkalmazni (lásd 3. pont: „Hogyan kell szedni a Posaconazole AHCL-t?”). Az alkohol pozakonazolra gyakorolt hatásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ.

#### **Terhesség és szoptatás**

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

Ne szedje a Posaconazole AHCL-t a terhesség alatt, csak ha kezelőorvosa javasolja.

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

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

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

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

#### **A Posaconazole AHCL glükózt tartalmaz**

A Posaconazole AHCL körülbelül 1,75 g glükózt tartalmaz 5 ml belsőleges szuszpenzióban.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Posaconazole AHCL nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 5 ml szuszpenzióban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni a Posaconazole AHCL-t?**

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

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Kezelőorvosa a Posaconazole AHCL-kezelés időtartamának meghatározásához, valamint annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e a napi adag módosítására, ellenőrizni fogja az Ön állapotát, és hogy hogyan reagál Ön a kezelésre.

Az alábbi táblázat mutatja az ajánlott adagot és a kezelés időtartamát, mely az Ön fertőzésének típusától függ és kezelőorvosa akár személyre szabottan is beállíthatja. Ne állítsa be saját magának az adagot, illetve ne változtasson a kezelési ütemterven a kezelőorvossal történt előzetes megbeszélés nélkül.

Amikor csak lehetséges, a pozakonazolt étkezés, illetve tápszer adása közben, vagy közvetlenül azt követően kell alkalmazni.

<b>Javallat</b>	<b>Ajánlott adagolás és a kezelés időtartama</b>
-----------------	--

Ellenálló gombafertőzések kezelése ( <i>Terjedő aszpergillózis, fuzáriózis, kromoblasztomikózis/micetóma, kokcidioidomikózis</i> )	Az ajánlott adag 200 mg (egy 5 ml-es adagolókanálnyi) naponta négyszer alkalmazva. Szükség esetén, ha kezelőorvosa javasolja Önnek, bevehet naponta kétszer 400 mg-ot (két 5 ml-es adagolókanálnyt) is, amennyiben képes mindkét adagot étkezés, illetve tápszerfogyasztás közben vagy után bevenni.
Szájpenész első kezelése	A kezelés első napján vegyen be egyszer 200 mg-ot (egy 5 ml-es adagolókanálnyt). Az első napot követően vegyen be 100 mg-ot (2,5 ml) naponta egyszer.
Súlyos gombafertőzések megelőzése	Vegyen be 200 mg-ot (egy 5 ml-es adagolókanálnyt) naponta háromszor.

#### **Ha az előírtnál több Posaconazole AHCL-t vett be**

Ha úgy gondolja, hogy túl sok gyógyszert vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Posaconazole AHCL-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, pótolja ezt mielőbb, és a továbbiakban a szokásos módon folytassa az adagolást. Ha azonban már majdnem itt a következő adag bevételének ideje, akkor vegye be azt az adagot a szokásos időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

##### **Súlyos mellékhatások**

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

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

##### **Egyéb mellékhatások**

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

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

- vérvizsgálattal kimutatott változás a vér sótartalmában – amelynek jelei a zavartság vagy gyengeség;
- rendellenes érzékelés a bőrön, mint pl. zsibbadás, bizsergés, hangyamászás, tűszúrás vagy égető érzés;
- fejfájás;
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony káliumszint;
- vérvizsgálattal kimutatott alacsony magnéziumszint;
- magas vérnyomás;
- étvágytalanság, hasi fájdalom vagy émelygés, bélgázosság, szájszárazság, ízérzésváltozás;
- gyomorégés (égető érzés a mellkastól felfelé a torokig);
- vérvizsgálattal kimutatható csökkent neutrofilszint, amely a fehérvérsejtek egyik típusa

- (neutropénia) – emiatt valószínűbb, hogy elkap bizonyos fertőzéseket;
- láz;
- gyengeségérzés, szédülés, fáradtság, álmoság;
- bőrkiütés;
- viszketés;
- székrekedés;
- kellemetlen érzés a végbélben.

Nem gyakori mellékhatások: 100 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

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

### Ritka mellékhatások: 1000 beteg közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

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

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

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

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

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Posaconazole AHCL-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott

- hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Amennyiben a felbontásától számított 30 nap elteltével marad még az üvegben szuszpenzió, azt már nem szabad felhasználni. A megmaradt szuszpenziót tartalmazó üveget, vigye vissza gyógyszerészének.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

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

### **Mit tartalmaz a Posaconazole AHCL?**

A Posaconazole AHCL hatóanyaga a pozakonazol. A belsőleges szuszpenzió 40 milligramm pozakonazol tartalmaz milliliterenként.

A szuszpenzió egyéb összetevői: makrogol-glicerín-hidroxisztearát, nátrium-citrát-dihidrát, citromsav-monohidrát, szimetikon emulzió (polidimetilsziloxánt, polietilén-glikol-szorbitán-trisztearátot, metilcellulózt, szilícium-dioxidot, polietilén-glikol-sztearátot, szorbinsavat (E200), benzoésavat (E210) és kénsavat (E513) tartalmaz), xantán gumi, nátrium-benzoát (E211), folyékony glükóz, glicerín (E422), titán-dioxid (E171), mesterséges éperízésítés (propilén-glikolt tartalmaz), tisztított víz.

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

A Posaconazole AHCL fehér vagy csaknem fehér, jól folyó szuszpenzió, borostyán színű üvegben. Minden üveg mellett adagolókanál található, amivel a belsőleges szuszpenzió 2,5 és 5 ml-es adagja mérhető ki.

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

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

### **Gyártó**

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

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

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

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

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

## **Egyéb információforrások**

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