

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Posaconazole Accord 100 mg tabletki dojelitowe

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletka dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka dojelitowa

Pokryta żółtą powłoką tabletka w kształcie kapsułki o długości około 17,5 mm i szerokości około 6,7 mm, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100P”, a po drugiej stronie gładka.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Posaconazole Accord jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- inwazyjna aspergiloza

Produkt leczniczy Posaconazole Accord tabletki dojelitowe jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz u dorosłych (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybniak odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta.

Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

- Produkt Posaconazole Accord jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dorosłych (patrz punkty 4.2 oraz 5.1): pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. AML, acute myelogenous leukemia) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. MDS, myelodysplastic syndromes), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD, graft versus host disease) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego Posaconazole AHCL zawiesina doustna.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń grzybiczych lub w leczeniu podtrzymującym u pacjentów wysokiego ryzyka, u których pozakonazol stosowany jest zapobiegawczo.

**Brak zamienności między produktem leczniczym Posaconazole Accord w postaci tabletek, a pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej**

Tabletek nie należy stosować zamiennie z zawiesiną doustną ze względu na różnice w częstotliwości dawkowania tych dwóch postaci produktu leczniczego, stosowaniu z jedzeniem oraz osiąganym stężeniu produktu leczniczego w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci produktu leczniczego.

Dawkowanie

Pozakonazol dostępny jest także w postaci zawiesiny doustnej o stężeniu 40 mg/ml i w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg. Pozakonazol w postaci tabletek na ogół zapewnia wyższe stężenie produktu leczniczego w osoczu niż produkt leczniczy pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej zarówno na czczo, jak i po posiłku. W związku z tym, w celu uzyskania optymalnego stężenia osoczowego lepiej jest zastosować tabletki.

Zalecane dawki dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dla dorosłych podano w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dla dorosłych w zależności od wskazania

| Wskazanie                                                                                               | Dawka i czas trwania leczenia<br>(Patrz punkt 5.2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leczenie inwazyjnej aspergilozy<br>(tylko dla dorosłych)                                                | Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg) raz na dobę.<br>Każdą dawkę w tabletkach można przyjmować niezależnie od posiłków.<br>Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni.<br>Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne.                                                                                                               |
| Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu | Dawka wysycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym                                                           | Dawka wysycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji.<br>U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu Posaconazole Accord należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek w mm <sup>3</sup> . |

## Specjalne grupy pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przypuszcza się, żeby zaburzenie czynności nerek wpływało na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ograniczone dane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (w tym z grupy C wg klasyfikacji Child-Pugh przewlekłych chorób wątroby), dotyczące farmakokinetyki pozakonazolu, wskazują na zwiększenie stężenia leku w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale nie świadczą o konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania pozakonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane kliniczne nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Posaconazole Accord może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od nich (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgniatać, żuć ani dzielić.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez CYP3A4 - terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny - może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko przypadków częstoskurczu komorowego typu *torsade des pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA - symwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie podczas fazy rozpoczęcia leczenia i dostosowywania dawki wenetoklaksu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. CLL, chronic lymphocytic leukaemia) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Nadwrażliwość

Brak informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol osobom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli.

### Toksyczność dla wątroby

W czasie stosowania pozakonazolu zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. niewielkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej, i (lub) zapalenie wątroby manifestujące się klinicznie). Podwyższone wyniki prób wątrobowych na ogół wracały do normy po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach

dochodziło do ich normalizacji bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów, występowały rzadko.

Pozakonazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne oraz możliwość występowania wyższych stężeń pozakonazolu w osoczu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Monitorowanie czynności wątroby

Badania czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczenia parametrów czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i bilirubiny). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

#### Wydłużenie odstępu QTc

Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazol nie wolno stosować z innymi lekami, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z warunkami sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, do których należy:

- Wrodzony lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc
- Kardiomiopatia, zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności mięśnia sercowego
- Bradykardia zatokowa
- Współistniejące objawowe zaburzenia rytmu serca
- Jednoczesne przyjmowanie leków, mogących wydłużać odstęp QTc (innych niż wymienione w punkcie 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania pozakonazolu i w czasie leczenia należy monitorować zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza dotyczące stężeń potasu, magnezu lub wapnia. W razie konieczności, należy je wyrównywać.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Pozakonazol jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu w czasie leczenia innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP3A4 należy go stosować tylko w szczególnych przypadkach (patrz punkt 4.5).

#### Midazolam i inne benzodiazepiny

Ze względu na ryzyko przedłużającej się sedacji i możliwej depresji oddechowej jednoczesne podawanie pozakonazolu z którymkolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) powinno być rozważane tylko wówczas, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Toksyczne oddziaływanie winkrystyny

Jednoczesne podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu z winkrystyną jest związane z działaniem neurotoksycznym i innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym napadami drgawkowymi, neuropatią obwodową, zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego oraz z występowaniem niedrożności porażennej jelit.

Podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, należy ograniczyć do tych pacjentów, dla których nie jest dostępne inne leczenie przeciwgrzybicze (patrz punkt 4.5).

### Toksyczne oddziaływanie wenetoklaksu

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A, w tym pozakonazolu z substratem CYP3A4 wenetoklaksem może zwiększać działanie toksyczne wenetoklaksu, w tym ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. TLS, tumour lysis syndrome) i neutropenii (patrz punkty 4.3 i 4.5). Szczegółowe zalecenia podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

### Antybiotyki z grupy pochodnych ryfamycyny (ryfampicyna, ryfabutyna), flukloksacylina, niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) i efawirenz

stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

### Reakcja nadwrażliwości na światło

Pozakonazol może powodować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości na światło. Należy zalecić pacjentom, aby unikali ekspozycji na słońce podczas leczenia bez odpowiedniej ochrony, takiej jak odzież ochronna i krem przeciwsłoneczny o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (ang. SPF, Sun Protection Factor).

### Stężenie w osoczu

Stężenia pozakonazolu w osoczu są zazwyczaj wyższe po przyjęciu pozakonazolu w tabletkach niż po przyjęciu pozakonazolu w zawieszynie doustnej. U niektórych pacjentów stężenia osoczowe po zastosowaniu pozakonazolu w tabletkach mogą zwiększać się w czasie (patrz punkt 5.2).

### Zaburzenia żołądka i jelit

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit (takimi jak ciężka biegunka) są ograniczone. Pacjenci z ciężką biegunką lub wymiotami powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia zakażeń grzybiczych z przełamaniami.

### Substancje pomocnicze

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych leków na pozakonazol

Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez glikoproteinę P (P-gp). Z tego względu związki będące inhibitorami (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna i tym podobne) lub induktorami (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe i tym podobne) wyżej wymienionych szlaków eliminacji, mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

#### *Flukloksacylina*

Flukloksacylina (induktor CYP450) może zmniejszać stężenia pozakonazolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i flukloksacyliny, chyba że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

#### *Ryfabutyna*

Po podaniu ryfabutyny (300 mg raz na dobę) C<sub>max</sub> (maksymalne stężenie w osoczu) i AUC (pole

pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu w czasie) pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio do 57% i 51%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyiny oraz innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Patrz również poniżej odnośnie wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyiny w osoczu.

#### *Efawirenz*

Po podaniu efawirenu (400 mg raz na dobę)  $C_{max}$  i AUC pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio o 45% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenu, chyba, że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

#### *Fosamprenawir*

Stosowanie fosamprenawiru w skojarzeniu z pozakonazolem może prowadzić do zmniejszenia stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie obu leków, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku występowania przełomowych zakażeń grzybiczych. Podawanie wielokrotnej dawki fosamprenawiru (700 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) powodowało zmniejszenie wartości  $C_{max}$  i AUC pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg raz na dobę w 1. dobie, 200 mg dwa razy na dobę w 2. dobie, a następnie 400 mg dwa razy na dobę przez 8 dni) o odpowiednio 21% i 23%. Wpływ pozakonazolu na poziom fosamprenawiru, podczas stosowania fosamprenawiru z rytonawirem, nie jest znany.

#### *Fenytoina*

Po podaniu fenytoiny (200 mg raz na dobę)  $C_{max}$  i AUC pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio o 41% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i fenytoiny oraz podobnych induktorów (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

#### *Antagoniści receptora $H_2$ i inhibitory pompy protonowej*

Nie obserwowano znaczących klinicznie następstw w przypadku stosowania pozakonazolu w tabletkach jednocześnie z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptora  $H_2$  i inhibitorami pompy protonowej. Nie jest konieczna modyfikacja dawki pozakonazolu w tabletkach w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptora  $H_2$  i inhibitorami pompy protonowej.

#### Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze

Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych doustnie. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta.

#### *Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)*

Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Równoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsades de pointes* (patrz punkt 4.3).

#### *Alkaloidy sporyszu*

Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu (ergotaminy i dihydroergotaminy), powodując zatrucie. Jednoczesne podawanie pozakonazolu i alkaloidów

sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Inhibitory reduktazy HMG-CoA, metabolizowane przez CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna i atorwastatyna)*

Pozakonazol może istotnie zwiększać stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4. Należy przerwać leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA w czasie stosowania pozakonazolu, ponieważ zwiększenie stężenia statyn jest związane z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz punkt 4.3).

#### *Alkaloidy barwinka*

Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) są w większości substratami CYP3A4. Jednoczesne podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu z winkrystyną było związane z występowaniem ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka w osoczu, co może powodować działanie neurotoksyczne i inne ciężkie działania niepożądane. Z tego względu podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, należy ograniczyć do tych pacjentów, dla których nie jest dostępne inne leczenie przeciwgrzybicze.

#### *Ryfabutyna*

Pozakonazol zwiększał  $C_{max}$  i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz również powyżej odnośnie wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem stężenia ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).

#### *Syrolimus*

U zdrowych osób, wielokrotne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) zwiększało  $C_{max}$  i AUC syrolimusu (pojedyncza dawka 2 mg) odpowiednio średnio 6,7-krotnie i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5-krotnie). Działanie pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znane, jednakże oczekuje się, że będzie zmienne z uwagi na fakt zróżnicowanej ekspozycji pacjentów na działanie pozakonazolu. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i syrolimusu nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, zalecane jest, żeby dawka syrolimusu została znacznie zmniejszona w momencie rozpoczynania terapii pozakonazolem. Należy również bardzo często monitorować minimalne stężenia syrolimusu w pełnej krwi. Stężenie syrolimusu należy oznaczać w momencie rozpoczęcia leczenia pozakonazolem, w czasie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio dostosowywać dawkę syrolimusu. Należy zaznaczyć, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu, zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i AUC ulega zmianie. W wyniku tego stężenie syrolimusu może osiągnąć poziom poniżej stężeń terapeutycznych. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia leku oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i biopsje tkankowe.

#### *Cyklosporyna*

W grupie pacjentów po przeszczepie serca, otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podawanie 200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej raz na dobę zwiększało stężenia cyklosporyny, powodując konieczność zmniejszenia jej dawki. Istnieją doniesienia, pochodzące z badań klinicznych dotyczących skuteczności leku, o przypadkach poważnych działań niepożądanych, związanych ze zwiększeniem stężenia cyklosporyny, w tym działania nefrotoksycznego i o jednym śmiertelnym przypadku leukoencefalopatii. Rozpoczynając leczenie pozakonazolem u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny (np. do około trzech czwartych stosowanej dawki). Następnie, w czasie skojarzonego stosowania i po zakończeniu leczenia pozakonazolem, jeśli jest to konieczne, należy dostosowywać dawkę cyklosporyny.

#### *Takrolimus*

Pozakonazol zwiększa  $C_{max}$  i AUC takrolimusu (0,05 mg/kg mc. w dawce pojedynczej) odpowiednio o 121% i 358%. W badaniach klinicznych dotyczących skuteczności pozakonazolu stwierdzono występowanie istotnej klinicznie interakcji prowadzącej do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia



pozakonazolem. W przypadku rozpoczęcia stosowania pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem, należy zmniejszyć dawkę takrolimusu (np. do około jednej trzeciej podawanej dawki). Następnie należy dokładnie monitorować stężenie takrolimusu we krwi w czasie leczenia pozakonazolem i po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio dostosowywać dawkę takrolimusu.

#### *Inhibitory proteazy HIV*

Ponieważ inhibitory proteazy HIV są substratami dla CYP3A4, można się spodziewać, że pozakonazol będzie zwiększał stężenie tych leków antyretrowirusowych w osoczu. Jednoczesne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (300 mg jeden raz na dobę) przez 7 dni u zdrowych osobników zwiększało  $C_{max}$  i AUC atazanawiru średnio odpowiednio 2,6-krotnie oraz 3,7-krotnie (w zakresie od 1,2 do 26-krotnie). Po jednoczesnym podawaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg na dobę) przez siedem dni u zdrowych osobników  $C_{max}$  i AUC atazanawiru zwiększało się średnio odpowiednio 1,5-krotnie i 2,5-krotnie (zakres od 0,9 do 4,1-krotnie). Włączeniu pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie stężeń bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksycznych związanych z działaniem leków antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

#### *Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4*

W badaniu na zdrowych ochotnikach, podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg jeden raz na dobę przez 10 dni) zwiększało AUC midazolamu podawanego dożylnie (0,05 mg/kg) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, wielokrotne dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) zwiększały  $C_{max}$  i AUC midazolamu podawanego dożylnie (pojedyncza dawka 0,4 mg) odpowiednio średnio 1,3-krotnie i 4,6-krotnie (zakres od 1,7 do 6,4-krotnie). Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zwiększał  $C_{max}$  i AUC midazolamu podawanego dożylnie odpowiednio 1,6- i 6,2-krotnie (zakres od 1,6 do 7,6-krotnie). Obie dawki pozakonazolu zwiększały  $C_{max}$  i AUC midazolamu podawanego doustnie (pojedyncza dawka doustna 2 mg) odpowiednio 2,2- i 4,5-krotnie. Dodatkowo, jednocześnie podawany pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin.

Jeśli pozakonazol jest stosowany jednocześnie z benzodiazepinami, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam), należy rozważyć dostosowanie dawki z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego (patrz punkt 4.4).

#### *Leki blokujące kanały wapniowe, metabolizowane przez CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nizoldypina)*

W czasie jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności, związanych z lekami blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki leków z grupy blokerów kanałów wapniowych.

#### *Digoksyna*

Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze zwiększeniem stężenia digoksyny w osoczu. Z tego powodu pozakonazol może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu i należy kontrolować stężenie digoksyny rozpoczynając lub kończąc leczenie pozakonazolem.

#### *Pochodne sulfonylomocznika*

U zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie pozakonazol i glipizyd, obserwowano zmniejszenie glikemii. U pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie glikemii.

#### *Kwas all-trans-retynowy (ang. ATRA, all-trans retinoic acid) lub tretynoina*

ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć stosowną modyfikację dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem

oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

#### *Wenetoklaks*

W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym w monoterapii, jednoczesne podawanie 300 mg pozakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, z wenetoklaksem w dawce 50 mg i 100 mg przez 7 dni u 12 pacjentów, powodowało zwiększenie stężenia  $C_{max}$  wenetoklaksu odpowiednio 1,6-krotnie i 1,9-krotnie, a AUC 1,9-krotnie i 2,4-krotnie (patrz punkty 4.3 i 4.4).  
Patrz ChPL wenetoklaksu.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pozakonazolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie wolno podawać kobietom w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają ryzyko dla płodu.

#### Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano wydzielania pozakonazolu z mlekiem ludzkim. Podczas leczenia pozakonazolem należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Pozakonazol podawany w dawkach wynoszących nie więcej niż 180 mg/kg (powodujących 3,4-krotnie przekroczenie stężenia osocznego w stanie stacjonarnym osiąganego po podaniu pacjentom tabletki w dawce wynoszącej 300 mg) nie wpływał na płodność samców szczura, a podawany w dawkach wynoszących nie więcej niż 45 mg/kg (powodujących 2,6-krotnie przekroczenie stężenia osocznego w stanie stacjonarnym osiąganego po podaniu pacjentom tabletki w dawce wynoszącej 300 mg) na płodność samic szczura. Brak jest doświadczeń klinicznych związanych z oceną wpływu pozakonazolu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy zachować ostrożność, ponieważ w związku ze stosowaniem pozakonazolu zgłaszano przypadki występowania pewnych działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności itp.), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i/lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą głównie z badań, w których stosowano zawiesinę doustną.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniono u > 2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem należały nudności, wymioty, biegunka, gorączka i zwiększone stężenie bilirubiny.

#### Pozakonazol w postaci tabletek

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 104 zdrowych ochotników i 230 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego profilaktyki przeciwgrzybiczej. Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 288 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego leczenia inwazyjnej aspergilozy, z których 161 pacjentów otrzymywało koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, a 127 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy w postaci tabletek.

Wpływ produktu leczniczego w postaci tabletek badano tylko u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym oraz u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku z chorobą „przeszczep przeciwko gospodarzowi” lub u osób, u których istnieje ryzyko wystąpienia tej choroby. Maksymalny czas stosowania tabletek był krótszy niż czas przyjmowania zawiesiny doustnej. Stężenie osoczone po podaniu produktu leczniczego w tabletkach było wyższe niż stężenie obserwowane w przypadku przyjmowania zawiesiny doustnej.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniano u 230 pacjentów włączonych do kluczowego badania klinicznego. Pacjenci wzięli udział w nieporównawczym badaniu farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w postaci tabletek podawanego w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej. U pacjentów stwierdzono upośledzenie odporności w przebiegu choroby podstawowej, w tym nowotworów hematologicznych, neutropenii po chemioterapii, choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” oraz po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku. Leczenie pozakonazolem prowadzono średnio przez 28 dni. Dwudziestu pacjentów przyjmowało produkt leczniczy w dawce wynoszącej 200 mg na dobę, a 210 pacjentów w dawce wynoszącej 300 mg na dobę (po podaniu produktu leczniczego w każdej kohorcie dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia).

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek i koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono również w kontrolowanym badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy. Maksymalny czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy był podobny do badanego w przypadku stosowania zawiesiny doustnej w leczeniu ratunkowym i był dłuższy niż w przypadku profilaktycznego stosowania tabletek lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstotliwości występowania według następujących kategorii: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2.** Działania niepożądane według zgłoszone w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono według układów oraz częstości występowania\*

|                                           |                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |                                                                                                       |
| Często:                                   | neutropenia                                                                                           |
| Niezbyt często:                           | trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony             |
| Rzadko:                                   | zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |                                                                                                       |
| Niezbyt często:                           | reakcja alergiczna                                                                                    |
| Rzadko:                                   | reakcja nadwrażliwości                                                                                |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>       |                                                                                                       |
| Rzadko:                                   | niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm              |

|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b><br>Często:<br>Niezbyst często:                            | zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia<br>hiperglikemia, hipoglikemia                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b><br>Niezbyst często:<br>Rzadko:                                          | nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu<br>zaburzenia psychotyczne, depresja                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br>Często:<br>Niezbyst często:<br>Rzadko:                         | parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku<br>drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenie, afazja, bezsenność<br>udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia oka</b><br>Niezbyst często:<br>Rzadko:                                                 | nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku<br>podwójne widzenie, mroczki                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b><br>Rzadko:                                                         | uszkodzenie słuchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Zaburzenia serca</b><br>Niezbyst często:<br>Rzadko:                                               | zespół wydłużonego QT <sup>S</sup> , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym <sup>S</sup> , kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe nadkomorowe skurcze, tachykardia<br><i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał                                                   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b><br>Często:<br>Niezbyst często:<br>Rzadko:                               | nadciśnienie tętnicze<br>niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych<br>zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b><br>Niezbyst często:<br>Rzadko: | kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu<br>nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b><br>Bardzo często:<br>Często:<br>Niezbyst często:<br>Rzadko:        | nudności<br>wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zaparcie, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy<br>zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej<br>krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit |

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b><br>Często:<br><br>Niezbyst często:<br><br>Rzadko:                   | wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)<br>uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczką, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby<br>niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b><br>Często:<br>Niezbyst często:<br><br>Rzadko:<br>Częstość nieznana: | wysypka, świąd<br>owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny<br>zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa<br>reakcja nadwrażliwości na światło <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b><br>Niezbyst często:                                    | ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b><br>Niezbyst często:<br><br>Rzadko:                                     | ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi<br>nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b><br>Niezbyst często:<br>Rzadko:                                    | zaburzenia miesiączki<br>ból piersi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b><br>Często:<br><br>Niezbyst często:<br><br>Rzadko:            | podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia<br>obrzęki, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na lek, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych<br>obrzęk języka, obrzęk twarzy                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Badania diagnostyczne</b><br>Niezbyst często:                                                                | zmiany stężeń innych leków, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* W oparciu o działania niepożądane stwierdzone po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych i koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

<sup>§</sup> Patrz punkt 4.4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Podczas obserwacji prowadzonej po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej zgłoszono śmiertelny przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Brak jest doświadczeń związanych z przedawkowaniem pozakonazolu w tabletkach.

W czasie badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg/dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami. Przypadkowe przedawkowanie dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

Pozakonazol nie jest usuwany w czasie hemodializy. Nie ma specjalnego leczenia w przypadku przedawkowania pozakonazolu. Lekarz powinien rozważyć leczenie wspomagające.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, Pochodne triazolu i tetrazolu, kod ATC: J02AC04.

#### Mechanizm działania

Pozakonazol jest inhibitorem 14 $\alpha$ -demetylasy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

#### Mikrobiologia

W warunkach *in vitro* wykazano, że pozakonazol działa na następujące drobnoustroje: gatunki z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), rodzaju *Candida* (*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*, i gatunki z rodzaju *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne sugerują, że pozakonazol jest aktywny wobec *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*; jednakże dane kliniczne są obecnie zbyt ograniczone, aby ocenić skuteczność pozakonazolu przeciwko tym drobnoustrojom.

Dostępne są następujące dane *in vitro*, ale ich znaczenie kliniczne nie jest znane. W badaniu obserwacyjnym ponad 3000 klinicznych izolatów grzybów pleśniowych z lat 2010-2018, 90% grzybów innych niż *Aspergillus* wykazywało następujące minimalne stężenie hamujące (ang. MIC, minimum inhibitory concentration) *in vitro*: *Mucorales* spp. (n=81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatitidis* (n=15) – 0,5 mg/l oraz *Purpureocillium lilacinum* (n=21) – 1 mg/l.

#### Oporność

W warunkach klinicznych izolowano szczepy o zmniejszonej wrażliwości na pozakonazol. Głównym mechanizmem oporności jest zmiana podstawników w cząsteczce białka docelowego - CYP51.

#### Epidemiologiczne wartości graniczne (ang. ECOFF, epidemiological cut-off) dla szczepów *Aspergillus* spp.

Wartości ECOFF dla pozakonazolu, pozwalające odróżnić populacje dzikie od izolatów z nabytą opornością, określono za pomocą metod Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Wartości ECOFF wg EUCAST:

- *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.

Obecna ilość danych nie wystarczy do ustalenia wartości klinicznych stężeń granicznych dla *Aspergillus* spp. Wartości ECOFF nie są tożsame z wartościami klinicznych stężeń granicznych.

#### Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla <INN>. Są one wymienione tutaj:

<[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

#### Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwgrzybiczego nie powinno zmniejszać ani skuteczności pozakonazolu, ani innych leków. Jednakże brak obecnie dowodów klinicznych, że leczenie skojarzone zwiększa skuteczność.

#### Doświadczenie kliniczne

##### Podsumowanie badania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie-69) z udziałem 575 pacjentów z potwierdzonymi, prawdopodobnymi lub możliwymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi według kryteriów EORTC/MSG.

Pacjenci byli leczeni pozakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Pacjenci z grupy porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 67 dni (pozakonazol) i 64 dni (worykonazol).

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, intent-to-treat) (złożonej ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego) 288 pacjentów otrzymywało pozakonazol, a 287 pacjentów otrzymywało worykonazol. Populacja wszystkich pacjentów ujętych w analizie statystycznej (ang. FAS, full analysis set population) jest podzbiorem wszystkich pacjentów w populacji ITT, którzy w drodze niezależnego orzekania zostali zaklasyfikowani jako pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą: 163 pacjentów do grupy leczonej pozakonazolem i 171 pacjentów do grupy leczonej worykonazolem. Śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz globalną odpowiedź kliniczną na leczenie w tych dwóch populacjach pacjentów przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

**Tabela 3.** Badanie 1 dotyczące stosowania pozakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy: śmiertelność z dowolnej przyczyny w dniu 42. oraz w dniu 84. w populacji ITT oraz populacji FAS

|                                                                                                                                                                                                                            | Pozakonazol |           | Worykonazol |           |                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|--------------------|
| Populacja                                                                                                                                                                                                                  | N           | n (%)     | N           | n (%)     | Różnica* (95% CI)  |
| Śmiertelność w dniu 42. w populacji ITT                                                                                                                                                                                    | 288         | 44 (15,3) | 287         | 59 (20,6) | -5,3% (-11,6; 1,0) |
| Śmiertelność w dniu 84. w populacji ITT                                                                                                                                                                                    | 288         | 81 (28,1) | 287         | 88 (30,7) | -2,5% (-9,9; 4,9)  |
| Śmiertelność w dniu 42. w populacji FAS                                                                                                                                                                                    | 163         | 31 (19,0) | 171         | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2; 8,8)   |
| Śmiertelność w dniu 84. w populacji FAS                                                                                                                                                                                    | 163         | 56 (34,4) | 171         | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9; 13,1)  |
| * Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochran-Mantel-Haenszela. |             |           |             |           |                    |

**Tabela 4.** Badanie 1 dotyczące stosowania pozakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy: globalna odpowiedź kliniczna w tygodniu 6. oraz w tygodniu 12. w populacji FAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Pozakonazol |                         | Worykonazol |                         |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|---------------------|
| Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N           | Powodzenie leczenia (%) | N           | Powodzenie leczenia (%) | Różnica* (95% CI)   |
| Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 6.                                                                                                                                                                                                                                                                          | 163         | 73 (44,8)               | 171         | 78 (45,6)               | -0,6% (-11,2; 10,1) |
| Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 12.                                                                                                                                                                                                                                                                         | 163         | 69 (42,3)               | 171         | 79 (46,2)               | -3,4% (-13,9; 7,1)  |
| * Uzyskaną globalną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako przeżycie z częściową lub całkowitą odpowiedzią. Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochran-Mantel-Haenszela. |             |                         |             |                         |                     |

#### Podsumowanie danych z badania pomostowego pozakonazolu w tabletkach

Badanie 5615 było nieporównawczym, wielośrodkowym badaniem przeprowadzonym w celu oceny właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pozakonazolu w tabletkach. Badanie 5615 prowadzono w populacji pacjentów podobnej do tej, jaką włączono do programu klinicznego kluczowych badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Dane z badania 5615 dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania ekstrapolowano na istniejące dane (również dane dotyczące skuteczności) zebrane w związku z oceną zawiesiny doustnej.

W skład populacji uczestników badania wchodziło: 1) pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, u których niedawno stosowano chemioterapię i u których wystąpiła znacząca neutropenia lub można było spodziewać się jej wystąpienia albo 2) pacjenci po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku stosujący leczenie immunosupresyjne z powodu choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” lub w ramach profilaktyki tej choroby. Ocenę przeprowadzono w grupach przyjmujących dwie różne dawki: 200 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu terapii, a następnie 200 mg raz na dobę (część 1A) i 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu terapii, a następnie 300 mg raz na dobę (część 1B i część 2).

Serię próbek do oceny PK pobrano w pierwszym dniu leczenia oraz w stanie stacjonarnym w ósmym dniu leczenia od wszystkich osób uczestniczących w części 1 i podgrupy osób uczestniczących w części 2. Ponadto kilka próbek do oceny PK pobrano od większej liczby osób w stanie stacjonarnym w ciągu kilku dni przed podaniem następnej dawki ( $C_{min}$ ). W oparciu o średnie wartości stężeń  $C_{min}$  można wyliczyć przewidywane średnie stężenie ( $C_{av}$ ) dla 186 osób przyjmujących dawkę 300 mg. Na podstawie analizy PK u pacjentów, u których wyliczono wartość  $C_{av}$ , stwierdzono, że u 81% osób leczonych dawką wynoszącą 300 mg raz na dobę osiągnięto przewidywane średnie stężenie stanu stacjonarnego wynoszące 500–2500 ng/ml. U jednej osoby



(<1%) przewidywane średnie stężenie nie osiągnęło wartości 500 ng/ml, a u 19% przewidywane średnie stężenie przekroczyło 2500 ng/ml. Przewidywane średnie stężenie stanu stacjonarnego wyniosło przeciętnie 1970 ng/ml.

Tabela 5 zawiera porównanie wartości średniego stężenia (Cav) po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej w dawkach terapeutycznych przedstawione jako analizę kwartylową. Poziom ekspozycji (średnie stężenie) jest na ogół wyższy po podaniu pozakonazolu w tabletkach niż po podaniu zawiesiny doustnej, ale częściowo się pokrywa.

**Tabela 5.** Analiza kwartylowa wartości Cav po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów uczestniczących w badaniach kluczowych

|                                                                                                   | <b>Pozakonazol w tabletkach</b>                                                                                                 | <b>Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej</b>                                 |                                                  |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                   | <b>Profilaktyka w ostrej białaczce szpikowej i po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku<br/>Badanie 5615</b> | <b>Profilaktyka choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”<br/>Badanie 316</b> | <b>Profilaktyka neutropenii<br/>Badanie 1899</b> | <b>Leczenie – inwazyjna aspergiloza<br/>Badanie 0041</b>                                               |
|                                                                                                   | <b>300 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 300 mg dwa razy na dobę)*</b>                                                           | <b>200 mg trzy razy na dobę</b>                                                 | <b>200 mg trzy razy na dobę</b>                  | <b>200 mg cztery razy na dobę (u pacjentów hospitalizowanych), a następnie 400 mg dwa razy na dobę</b> |
| <b>Kwartyl</b>                                                                                    | <b>Zakres wartości pCav (ng/ml)</b>                                                                                             | <b>Zakres wartości Cav (ng/ml)</b>                                              | <b>Zakres wartości Cav (ng/ml)</b>               | <b>Zakres wartości Cav (ng/ml)</b>                                                                     |
| <b>Q1</b>                                                                                         | 442 – 1223                                                                                                                      | 22 – 557                                                                        | 90 – 322                                         | 55 – 277                                                                                               |
| <b>Q2</b>                                                                                         | 1240 – 1710                                                                                                                     | 557 – 915                                                                       | 322 – 490                                        | 290 – 544                                                                                              |
| <b>Q3</b>                                                                                         | 1719 – 2291                                                                                                                     | 915 – 1563                                                                      | 490 – 734                                        | 550 – 861                                                                                              |
| <b>Q4</b>                                                                                         | 2304 – 9523                                                                                                                     | 1563 – 3650                                                                     | 734 – 2200                                       | 877 – 2010                                                                                             |
| pCav: przewidywana wartość Cav                                                                    |                                                                                                                                 |                                                                                 |                                                  |                                                                                                        |
| Cav = średnie stężenie oznaczane w stanie stacjonarnym                                            |                                                                                                                                 |                                                                                 |                                                  |                                                                                                        |
| *20 pacjentów przyjmowało dawkę wynoszącą 200 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 200 mg dwa razy na |                                                                                                                                 |                                                                                 |                                                  |                                                                                                        |

#### Podsumowanie badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej

##### *Aspergiloza inwazyjna*

W nieporównawczym badaniu leczenia ratującego życie (ang. salvage therapy trial) (Badanie 0041) oceniano stosowany pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce podzielonej 800 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać leku) lub itraconazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych leków. Rezultaty kliniczne porównywano z wynikami z zewnętrznej grupy kontrolnej, uzyskanymi na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzna grupa kontrolna składała się z 86 pacjentów, leczonych dostępnymi metodami (jak wyżej) głównie w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy została uznana za postać oporną na wcześniejsze leczenie zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w zewnętrznej grupie kontrolnej (79%).

Jak przedstawiono w Tabeli 6. dobra odpowiedź (pełne lub częściowe wyleczenie) pod koniec leczenia wystąpiła u 42% pacjentów otrzymujących pozakonazol, w porównaniu z 26% pacjentów z grupy zewnętrznej. Jednakże nie było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną kontrolą należy oceniać ostrożnie.

**Tabela 6.** Całkowita skuteczność pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniana na zakończenie leczenia inwazyjnej aspergilozy w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną

|                                                                                                                                                                       | Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej | Grupa kontrolna z zewnątrz |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| Odpowiedź na leczenie ogółem                                                                                                                                          | 45/107 (42 %)                            | 22/86 (26% )               |
| <b>Powodzenie leczenia w zależności od rodzaju drobnoustrojów</b><br>Wszystkie przypadki potwierdzone w badaniach mykologicznych <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup> | 34/76 (45%)                              | 19/74 (26%)                |
| <i>A. fumigatus</i>                                                                                                                                                   | 12/29 (41%)                              | 12/34 (35%)                |
| <i>A. flavus</i>                                                                                                                                                      | 10/19 (53%)                              | 3/16 (19%)                 |
| <i>A. terreus</i>                                                                                                                                                     | 4/14 (29%)                               | 2/13 (15%)                 |
| <i>A. niger</i>                                                                                                                                                       | 3/5 (60%)                                | 2/7 (29%)                  |

<sup>2</sup>W tym mniej znane lub nieznane gatunki

#### *Fusarium* spp.

11 z 24 pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana leczenia wynosiła 124 dni, a maksymalny czas leczenia 212 dni. Wśród osiemnastu pacjentów, którzy nie tolerowali lub mieli zakażenie oporne na amfoterycynę B lub itraconazol, siedmiu pacjentów uznano za reagujących na leczenie.

#### *Chromoblastomikoza/Grzybniak*

9 z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana leczenia wynosiła 268 dni, a maksymalny czas leczenia 377 dni. Pięciu z wyżej wymienionych pacjentów miało chromoblastomikozę wywołaną przez *Fonsecaea pedrosoi*, natomiast u 4 zdiagnozowano grzybniaka, spowodowanego głównie zakażeniem gatunkami z rodzaju *Madurella*.

#### *Kokcydiodomikoza*

11 z 16 pacjentów leczono skutecznie (pełne lub częściowe ustąpienie wyjściowych objawów przedmiotowych i podmiotowych pod koniec leczenia) pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana leczenia wynosiła 296 dni, a maksymalny czas leczenia 460 dni.

#### *Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (ang. IFIs, Invasive Fungal Infections) (Badania 316 i 1899)*

Wykonano dwa randomizowane, kontrolowane badania profilaktycznego stosowania u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 316 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci kapsułek (400 mg raz na dobę) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD, graft-versus-host disease). Głównym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w 16 tygodniu po randomizacji. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, nieznający stosowanego leczenia u poszczególnych pacjentów. Głównym drugorzędowym punktem końcowym były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w czasie leczenia (od podania pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni). Większość pacjentów (377/600; [63%]) miało na początku leczenia ostrą GVHD stopnia 2. lub 3., lub przewlekłą zaawansowaną postać GVHD (195/600; [32,5%]). Średni czas leczenia wynosił 80 dni dla pozakonazolu i 77 dni dla flukonazolu.

W randomizowanym, zaślepionym dla oceniającego badaniu 1899 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci zawiesiny (400 mg raz na dobę) lub itraconazolem w postaci roztworu doustnego (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów

z neutropenią, otrzymujących cytotoksyczną chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Głównym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w czasie leczenia. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, nieznający stosowanego leczenia u poszczególnych pacjentów. Głównym drugorzędowym punktem końcowym były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w 100 dni po randomizacji. Najczęstszą chorobą podstawową była nowozdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (435/602; [72%]). Średni czas leczenia wynosił 29 dni dla pozakonazolu i 25 dni dla flukonazolu i itraconazolu.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza. Patrz Tabela 7 i Tabela 8, w których zebrano wyniki z obu badań. U pacjentów otrzymujących profilaktycznie pozakonazol, w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych, występowało mniej zakażeń *Aspergillus* z przełamania.

**Tabela 7.** Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

| Badanie                                                      | Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej | Kontrola <sup>a</sup> | Wartość P |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>Liczba (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną IFI</b> |                                          |                       |           |
| <b>W okresie leczenia<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>W zdefiniowanym czasie<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 = itraconazol; POS = pozakonazol.

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

b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od momentu podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni.

c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od początku leczenia do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.

d: Wszystkie osoby randomizowane

e: Wszystkie osoby leczone

**Tabela 8.** Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

| Badanie                                                                | Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej | Kontrola <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Odsetek (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną aspergillozą</b> |                                          |                       |
| <b>W okresie leczenia<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>W zdefiniowanym czasie<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 = itraconazol; POS = pozakonazol.

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

b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu + 7 dni.

c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od początku leczenia do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.

d: Wszystkie osoby randomizowane

e: Wszystkie osoby leczone

W badaniu 1899 obserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności ogólnej na korzyść pozakonazolu [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%)  $p = 0,048$ ]. Stosując metodę Kaplana-Meiera stwierdzono, że prawdopodobieństwo przeżycia do dnia 100. po randomizacji było istotnie wyższe u osób otrzymujących pozakonazol; zwiększenie przeżycia wykazano zarówno wtedy, kiedy analiza objęła wszystkie przyczyny śmierci ( $P = 0,0354$ ), jak i w przypadku zgonów związanych z IFI ( $P = 0,0209$ ).

W badaniu 316 ogólna śmiertelność była podobna (POS, 25%; FLU, 28%); jednakże odsetek zgonów związanych z IFI był istotnie mniejszy w grupie POS (4/301) w porównaniu do grupy FLU (12/299;  $P = 0,0413$ ).

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania pozakonazolu w postaci tabletek u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

W badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy trzech pacjentów w wieku 14-17 lat leczono pozakonazolem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz tabletek w dawce 300 mg na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie raz na dobę).

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu (Posaconazol dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej; Posaconazol koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Stosowanie pozakonazolu w tych grupach wiekowych potwierdzono na podstawie danych z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań pozakonazolu prowadzonych z udziałem dorosłych oraz danych dotyczących farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania z badań prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych ze stosowaniem pozakonazolu u dzieci i młodzieży w badaniach prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

### Ocena badania EKG

Przed podaniem i w czasie stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę z bogatotłuszczowym posiłkiem) u 173 zdrowych ochotników (mężczyzn i kobiet) w wieku od 18 do 85 lat wykonywano w tym samym czasie, w okresie 12 godzin, wielokrotne badania EKG. Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian w średniej długości odstępu QTc (QT skorygowany wg Fridericia) w porównaniu z wartościami sprzed podania leku.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Zależności farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne

Zaobserwowano związek między proporcją całkowitej ekspozycji na lek i MIC (AUC/MIC), a wynikiem leczenia. Wskaźnik krytyczny (ang. critical ratio) dla pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosił  $\sim 200$ . Szczególnie istotne jest uzyskanie maksymalnego stężenia leku w osoczu u pacjentów zakażonych gatunkami z rodzaju *Aspergillus* (patrz punkty 4.2 i 5.2, dotyczące zalecanych schematów leczenia i wpływu pokarmów na wchłanianie leku).

### Wchłanianie

Mediana wartości  $T_{max}$  dla wchłaniania pozakonazolu w tabletkach wynosi 4 do 5 godzin, a farmakokinetyka leku po podaniu w dawce jednorazowej i w dawkach wielokrotnych wynoszących nie więcej niż 300 mg jest proporcjonalna do dawki.

U zdrowych ochotników po podaniu pozakonazolu w tabletkach w dawce pojedynczej wynoszącej 300 mg po posiłku bogatym w tłuszcze wartości  $AUC_{0-72\text{ h}}$  i  $C_{\max}$  były wyższe niż po podaniu leku na czczo (odpowiednio 51% i 16% dla wartości  $AUC_{0-72\text{ h}}$  i  $C_{\max}$ ). Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego stwierdzono, że  $C_{\text{av}}$  pozakonazolu podawanego z posiłkiem zwiększa się o 20% w porównaniu z przyjmowaniem produktu leczniczego na czczo.

U niektórych pacjentów stężenia osoczowe po zastosowaniu pozakonazolu w tabletkach mogą zwiększać się w czasie. Powód zależności czasowej nie jest do końca zrozumiany.

### Dystrybucja

Po podaniu tabletki pozakonazolu średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 394 l (42%). W badaniach prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wartość ta wahała się w zakresie od 294 do 583 l.

Pozakonazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>98%), głównie z albuminą.

### Metabolizm

W przypadku pozakonazolu nie występują żadne istotne krążące metabolity, zaś inhibitory enzymów CYP450 najprawdopodobniej nie mają wpływu na jego stężenie. Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (w powstawaniu których uczestniczy CYP450) stanowią tylko znikomą ilość. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

### Eliminacja

Po podaniu pozakonazolu w tabletkach lek jest powoli wydalany z organizmu, przy czym średni okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 29 godzin (zakres od 26 do 31 godzin), a średni klirens pozorny waha się w zakresie od 7,5 do 11 l/h. Po podaniu radioizotopu  $^{14}\text{C}$ -pozakonazolu większość radioaktywności promieniotwórczej stwierdza się w kale (77% dawki znakowanej radioizotopem), przy czym główną część stanowi związek macierzysty (66% dawki znakowanej radioizotopem). Klirens nerkowy jest mniej znaczącą drogą eliminacji leku z organizmu, przy czym z moczem wydalone jest 14% dawki znakowanej radioizotopem (<0,2% dawki znakowanej stanowi związek macierzysty). Stężenie osoczowe stanu stacjonarnego osiąga się w okresie do 6 dni w przypadku stosowania dawki wynoszącej 300 mg (raz na dobę, po podaniu dawki wysycającej dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia).

### Farmakokinetyka w określonych populacjach pacjentów

Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego oceniającego farmakokinetykę pozakonazolu przewidywano stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów, którym podawano pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę po podaniu dwa razy na dobę w dniu 1. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

**Tabela 9.** Przewidywana populacyjna mediana (10. percentyl, 90. percentyl) stężeń pozakonazolu w stanie stacjonarnym w osoczu u pacjentów po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.)

| Schemat leczenia           | Populacja                       | $C_{\text{av}}$ (ng/ml) | $C_{\text{min}}$ (ng/ml) |
|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Tabletka (na czczo)        | Profilaktyka                    | 1550<br>(874; 2690)     | 1330<br>(667; 2400)      |
|                            | Leczenie inwazyjnej aspergilozy | 1780<br>(879; 3540)     | 1490<br>(663; 3230)      |
| Koncentrat do sporządzania | Profilaktyka                    | 1890<br>(1100; 3150)    | 1500<br>(745; 2660)      |

|                     |                                 |                      |                     |
|---------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|
| roztworu do infuzji | Leczenie inwazyjnej aspergilozy | 2240<br>(1230; 4160) | 1780<br>(874; 3620) |
|---------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|

Z analizy farmakokinetyki pozakonazolu w populacji pacjentów wynika, że rasa, płeć, zaburzenia czynności nerek oraz choroba (profilaktyka lub leczenie) nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu.

#### *Dzieci (w wieku < 18 lat)*

Doświadczenie dotyczące stosowania pozakonazolu w postaci tabletek u dzieci i młodzieży jest ograniczone (n=3).

U dzieci i młodzieży przeprowadzono ocenę farmakokinetyki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Po podaniu dawki wynoszącej 800 mg pozakonazolu na dobę w postaci zawiesiny doustnej w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najmniejsze stężenie leku w osoczu u 12 pacjentów w wieku 8 – 17 lat (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku 18 – 64 lat (817 ng/ml). Nie ma danych farmakokinetycznych u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Podobnie, w badaniach profilaktyki u 10 młodocianych pacjentów (w wieku 13 – 17 lat) średnie stężenie pozakonazolu oznaczane w stanie stacjonarnym ( $C_{av}$ ) było podobne do  $C_{av}$  u dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  lat).

#### *Płeć*

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest podobna u mężczyzn i kobiet.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie obserwowano różnic bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych.

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z wiekiem. Stężenie  $C_{av}$  pozakonazolu jest zasadniczo porównywalne u pacjentów młodych i pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat); jednakże u osób w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 80$  lat)  $C_{av}$  zwiększa się o 11%. Dlatego sugeruje się ściśle monitorowanie pacjentów w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 80$  lat) w celu wykrycia działań niepożądanych.

Farmakokinetyka pozakonazolu w postaci tabletek są porównywalna u osób młodych i osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

Różnice farmakokinetyczne zależne od wieku nie są uważane za istotne klinicznie, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### *Rasa*

Ilość danych dotyczących stosowania pozakonazolu w tabletkach u osób różnych ras jest niewystarczająca.

U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie AUC i  $C_{max}$  (16%) pozakonazolu w zawiesinie doustnej, w porównaniu z osobami rasy białej. Profil bezpieczeństwa był jednak zbliżony w przypadku obu badanych grup.

#### *Masa ciała*

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z masą ciała. U pacjentów o masie ciała  $> 120$  kg  $C_{av}$  ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała  $< 50$  kg  $C_{av}$  ulega zwiększeniu o 19%.

Sugeruje się zatem, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej po jednorazowym podaniu, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), wartość AUC dla pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana [ $> 96\%$  CV (współczynnik wariancji)], w porównaniu z pozostałymi grupami osób z niewydolnością nerek [ $< 40\%$  CV]. Jednak ze względu na to, że pozakonazol jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, ciężkie zaburzenie czynności nerek prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu, dlatego modyfikacja dawki nie jest zalecana. Pozakonazol nie jest usuwany z ustroju w czasie hemodializy.

Podobnie jest w przypadku pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w zawieszynie doustnej u pacjentów z łagodnymi (grupa A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (grupa B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi (grupa C w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (sześciu pacjentów w każdej grupie), średnia wartość AUC była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiedniej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego leku i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania leku ( $t_{1/2}$ ) był wydłużony z około 27 godzin do 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu krwi.

Podobne zalecenia stosuje się w przypadku pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych leków przeciwwgrzybiczych z grupy azoli, stwierdzono hamujący wpływ na syntezę hormonów steroidowych. Hamujący wpływ na czynność nadnerczy obserwowano w badaniach toksyczności u szczurów i psów dla stężeń równych lub większych od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Podczas stosowania leku przez 3 miesiące lub więcej u psów, dla stężeń leku mniejszych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok.

W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla stężeń większych od osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych.

W trwającym dwa lata badaniu na szczurach stwierdzono przypadki fosfolipidozy płuc, która powodowała rozszerzenie i niedrożność pęcherzyków płucnych. Powyższe obserwacje nie muszą świadczyć o możliwości wystąpienia zmian czynnościowych u ludzi.

W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podania leku małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla maksymalnych stężeń w osoczu 8,5 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania leku szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 2,1 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla stężenia odpowiednio 2,1 i 8,5 razy większego od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Wykonano badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję, rozwój okołoporodowy i poporodowy u szczurów. Wykazano przypadki odchyień od normy w budowie układu kostnego i wad

rozwojowych, dystocji, wydłużenia czasu trwania porodu, zmniejszenia średniej liczebności miotu i zmniejszenia żywotności, dla stężeń mniejszych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne dla stężeń większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono genotoksycznego wpływu pozakonazolu. Badania działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi.

W badaniu nieklinicznym, w którym pozakonazol podawano dożylnie bardzo młodym psom (podawany od 2.–8. tygodnia życia) stwierdzono częstsze występowanie powiększenia komórek mózgu u osobników leczonych w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powiększenia komórek mózgu między osobnikami leczonymi a osobnikami kontrolnymi w trakcie późniejszego pięciomiesięcznego okresu bez podawania pozakonazolu. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości neurologicznych, behawioralnych i rozwojowych u psów z tym objawem i nie odnotowano podobnych zmian w mózgu ani w przypadku doustnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 4 dni do 9 miesięcy), ani też w przypadku dożylnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 10 tygodni do 23 tygodni). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1)  
Trietylu cytrynian (E1505)  
Ksylitol (E967)  
Hydroksypropyloceluloza (E463)  
Propylu galusan (E310)  
Celuloza mikrokryształiczna (E460)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu kroskarmeloza  
Sodu stearylofumarat

#### Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy,  
częściowo zhydrolizowany  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**



Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Trójwarstwowy (PVC/PE/PVdC), biały, przykryty nieprzezroczystą folią aluminiową blister lub perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 24 tabletki lub 96 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1379/001-004

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2019 r  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 kwietnia 2024 r

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Posaconazole Accord 100 mg tabletki dojelitowe  
pozakonazol

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

24 tabletki dojelitowe  
96 tabletek dojelitowych

24 x 1 tabletki dojelitowa  
96 x 1 tabletki dojelitowa

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej NIE należy stosować zamiennie z lekiem Posaconazole Accord w postaci tabletek.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER PERFOROWANY PODZIELONY NA DAWKI POJEDYNCZE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Posaconazole Accord 100 mg tabletki dojelitowe

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Posaconazole Accord 100 mg tabletki dojelitowe  
pozakonazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Posaconazole Accord 100 mg tabletki dojelitowe

pozakonazol

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiejkolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Posaconazole Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Posaconazole Accord
3. Jak przyjmować lek Posaconazole Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Posaconazole Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Posaconazole Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Posaconazole Accord zawiera lek o nazwie pozakonazol, który należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Lek ten stosowany jest w zapobieganiu i leczeniu wielu rodzajów zakażeń wywołanych przez grzyby.

Lek ten działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Lek Posaconazole Accord może być stosowany u dorosłych w leczeniu zakażeń grzybiczych wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus*.

Lek Posaconazole Accord może być stosowany u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg, w leczeniu następujących rodzajów zakażeń grzybiczych:

- zakażenia wywołane przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu lekami przeciwgrzybiczymi amfoterycyną B lub itraconazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków;
- zakażenia wywołane przez grzyby należące do rodzaju *Fusarium*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania amfoterycyny B;
- zakażenia grzybami powodującymi rozwój takich chorób, jak chromoblastomykoza
- i maduromykoza (mycetoma), jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu itraconazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania itraconazolu;
- zakażenia wywołane przez grzyby należące do rodzaju *Coccidioides*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B, itraconazolem lub flukonazolem, albo konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków.

Lek może być również stosowany profilaktycznie w celu zapobieżenia zakażeniom grzybiczym u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju takich zakażeń, np.:

- u pacjentów, u których układ odpornościowy jest osłabiony w wyniku chemioterapii stosowanej z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego;
- u pacjentów stosujących wysokodawkową terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Posaconazole Accord

### Kiedy nie przyjmować leku Posaconazole Accord:

- jeśli pacjent ma uczulenie na pozakonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje terfenadynę, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantrynę, chinidynę, jakiegokolwiek leki zawierające alkaloidy sporyszu, takie jak ergotamina lub dihydroergotamina, albo statyny takie jak symwastatyna, atorwastatyna lub lowastatyna.
- jeśli pacjent rozpoczął leczenie wenetoklaksem lub dawkowanie wenetoklaksu jest powoli zwiększane w ramach terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. CLL, chronic lymphocytic leukaemia).

Nie należy stosować leku Posaconazole Accord, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Posaconazole Accord należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Więcej informacji na ten temat, w tym informacje dotyczące innych leków mogących wchodzić w interakcje z lekiem Posaconazole Accord, podano niżej w punkcie „Posaconazole Accord a inne leki”.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Posaconazole Accord należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na inny lek przeciwwgrzybiczy, taki jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol lub worykonazol;
- jeśli u pacjenta występują obecnie lub występowały w przeszłości schorzenia wątroby. W trakcie przyjmowania tego leku może być konieczne wykonywanie badań krwi.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka biegunka lub silne wymioty, które mogą osłabić skuteczność działania leku;
- jeśli u pacjenta w zapisie EKG stwierdza się zaburzenia rytmu serca, które wskazują na wydłużenie odstępu QTc;
- jeśli u pacjenta rozpoznano osłabienie mięśnia sercowego lub niewydolność serca;
- jeśli u pacjenta stwierdzono znaczne spowolnienie akcji serca;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują nieprawidłowe zmiany poziomu potasu, magnezu lub wapnia we krwi;
- jeśli pacjent przyjmuje winkrystynę, winblastynę i inne „alkaloidy barwinka” (leki stosowane w leczeniu raka).

jeśli pacjent przyjmuje wenetoklaks (lek stosowany w leczeniu chorób nowotworowych).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Posaconazole Accord należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli podczas przyjmowania leku Posaconazole Accord wystąpi ciężka biegunka lub silne wymioty, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki ze względu na możliwość osłabienia działania leku. Więcej informacji na ten temat podano w punkcie 4.

Podczas leczenia należy unikać ekspozycji na słońce. Ważne jest, aby zakrywać odsłonięte na słońce obszary skóry odzieżą ochronną i stosować krem przeciwsłoneczny o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (ang. SPF, Sun Protection Factor), ponieważ może wystąpić zwiększona wrażliwość skóry na promienie słoneczne UV (ang. Ultraviolet).

### Dzieci

Leku Posaconazole Accord nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

### **Posaconazole Accord a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Nie należy stosować leku Posaconazole Accord, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- terfenadynę (stosowaną w leczeniu uczulenia),
- astemizol (stosowany w leczeniu uczulenia),
- cyzapryd (stosowany w leczeniu dolegliwości żołądkowych),
- pimozyd (stosowany w leczeniu objawów zespołu Touretta i chorób psychicznych),
- halofantrynę (stosowaną w leczeniu malarii),
- chinidynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń rytmu serca).

Posaconazole Accord może spowodować zwiększenie poziomu tych leków we krwi i w konsekwencji poważne zmiany rytmu serca;

- jakiegokolwiek leki zawierające alkaloidy sporyszu, takie jak ergotamina lub dihydroergotamina, stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy. Posaconazole Accord może spowodować zwiększenie poziomu tych leków we krwi, co może prowadzić do znacznego ograniczenia dopływu krwi do palców dłoni lub stóp i w konsekwencji ich uszkodzenia;
- statyn, takich jak symwastatyna, atorwastatyna lub lowastatyna, stosowanych w celu obniżenia wysokiego poziomu cholesterolu.
- wenetoklaks stosowany na początku leczenia pewnego rodzaju nowotworu zwanego przewlekłą białaczką limfocytową (ang. CLL, chronic lymphocytic leukaemia).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Posaconazole Accord. W razie wątpliwości przed zastosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### Inne leki

Należy zapoznać się z podanym wyżej wykazem leków, których nie można stosować podczas przyjmowania leku Posaconazole Accord. Oprócz leków wymienionych wyżej, także stosowanie innych leków może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, które może się zwiększyć, jeśli leki te przyjmowane są jednocześnie z lekiem Posaconazole Accord. Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach (wydawanych na receptę i dostępnych bez recepty).

Pewne leki mogą spowodować podwyższenie poziomu leku Posaconazole Accord we krwi i w ten sposób zwiększyć ryzyko wystąpienia jego działań niepożądanych.

Wymienione niżej leki mogą spowodować obniżenie poziomu leku Posaconazole Accord we krwi i w ten sposób zmniejszyć skuteczność leku Posaconazole Accord:

- ryfabutyna i ryfampicyna (stosowane w leczeniu pewnych zakażeń). Osoby przyjmujące ryfabutynę powinny wykonać badania krwi i zwracać uwagę na możliwe działania niepożądane ryfabutyiny;
- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub prymidon (stosowane w leczeniu lub w profilaktyce napadów drgawkowych);
- efawirenz i fosamprenawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym).

Lek Posaconazole Accord może prawdopodobnie zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niektórych leków poprzez zwiększenie stężenia tych leków we krwi. Do tych leków należy zaliczyć:

- winkrystynę, winblastynę i inne alkaloidy barwinka (stosowane w leczeniu chorób nowotworowych);
- cyklosporynę (stosowaną podczas operacji przeszczepienia narządu lub po niej);
- wenetoklaks (stosowany w leczeniu chorób nowotworowych);
- takrolimus i syrolimus (stosowane podczas operacji przeszczepienia narządu lub po niej);
- ryfabutynę (stosowaną w leczeniu pewnych zakażeń);

- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV zwane inhibitorami proteazy (w tym lopinawir i atazanawir przyjmowane jednocześnie z rytonawirem);
- midazolam, triazolam, alprazolam lub inne benzodiazepiny (stosowane jako leki uspokajające lub rozluźniające mięśnie);
- diltiazem, werapamil, nifedypinę, nisoldypinę lub inne blokery kanału wapniowego (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi);
- digoksynę (stosowaną w leczeniu niewydolności serca);
- glipizyd lub inne pochodne sulfonilomocznika (stosowane w celu obniżenia wysokiego poziomu cukru we krwi).
- kwas all-trans-retynowy (ang. ATRA, all-trans retinoic acid), zwany także tretynoiną (stosowany w leczeniu pewnych nowotworów krwi).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku Posaconazole Accord należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, wówczas przed rozpoczęciem stosowania leku Posaconazole Accord powinna powiadomić lekarza.

Nie należy stosować leku Posaconazole Accord w ciąży, chyba że tak zaleci lekarz.

Kobiety, w wieku rozrodczym, powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania tego leku. W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Posaconazole Accord należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Nie wolno karmić niemowlęcia piersią w trakcie przyjmowania leku Posaconazole Accord, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do pokarmu kobiecego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas przyjmowania leku Posaconazole Accord mogą wystąpić takie objawy, jak zawroty głowy, senność lub niewyraźne widzenie, które mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn. W takim przypadku nie wolno prowadzić pojazdów, posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn i należy zwrócić się do lekarza.

### **Lek Posaconazole Accord zawiera sól**

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Posaconazole Accord**

Leku Posaconazole Accord w postaci tabletek nie wolno zamieniać z pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. Może to prowadzić do braku skuteczności lub zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jakie dawki leku należy przyjmować**

Zazwyczaj przyjmuje się dawkę wynoszącą 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę.

Czas leczenia może zależeć od rodzaju zakażenia i lekarz może go indywidualnie dostosować u poszczególnych pacjentów. Nie wolno samodzielnie zmieniać dawki leku ani schematu leczenia bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem.

### **Sposób przyjmowania leku**

- Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

- Tabletek nie wolno rozgniatać, żuć, dzielić ani rozpuszczać.
- Tabletki można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Posaconazole Accord**

W przypadku podejrzenia przyjęcia zbyt dużej dawki leku Posaconazole Accord należy natychmiast porozmawiać z lekarzem lub zgłosić się do szpitala.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Posaconazole Accord**

- W przypadku pominięcia dawki leku należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe.
- Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

**Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej ciężkich działań niepożądanych, ponieważ może być potrzebna natychmiastowa pomoc medyczna:**

- nudności lub wymioty, biegunka;
- objawy niewydolności wątroby – do tych objawów zalicza się żółknięcie skóry lub twardówek (białkówki) oczu, nietypowo ciemną barwę moczu lub jasne zabarwienie stolca, nudności występujące bez przyczyny, dolegliwości żołądkowe, utratę apetytu, nietypowe zmęczenie lub osłabienie, wzrost aktywności enzymów wątrobowych wykazany w badaniach krwi;
- reakcja alergiczna.

#### **Inne działania niepożądane**

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane opisane poniżej, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence.

Częste: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- zmiana poziomu soli we krwi wykazana w badaniach krwi – do jej objawów zalicza się uczucie dezorientacji lub osłabienie;
- nieprawidłowe czucie skórne, w tym uczucie drętwienia, mrowienia, świądu, gęsiej skóry, kłucia lub pieczenia;
- ból głowy;
- niski poziom potasu wykazany w badaniach krwi;
- niski poziom magnezu wykazany w badaniach krwi;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- utrata apetytu, ból żołądka lub rozstrój żołądka, gazy, suchość w jamie ustnej, zaburzenia odczuwania smaku;
- zgaga (uczucie pieczenia w klatce piersiowej i gardle);
- wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby neutrofili, czyli rodzaju białych krwinek (neutropenia), które może zwiększyć podatność na zakażenia;
- gorączka;
- uczucie osłabienia, zawroty głowy, zmęczenie lub senność;
- wysypka;
- świąd;
- zaparcie;
- dyskomfort w odbytnicy.



Niezbyt częste: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- niedokrwistość – do jej objawów zalicza się bóle głowy, uczucie zmęczenia lub zawroty głowy, duszność lub zblednięcie skóry oraz niski poziom hemoglobiny wykazany w badaniach krwi;
- wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), które może prowadzić do występowania krwawień;
- wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby leukocytów, czyli rodzaju białych krwinek (leukopenia), które może zwiększyć podatność na zakażenia;
- zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, czyli rodzaju białych krwinek (eozynofilia), które może mieć związek ze stanem zapalnym;
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- zaburzenia rytmu serca;
- drgawki;
- uszkodzenie nerwów (neuropatia);
- nieprawidłowy rytm serca wykazany w zapisie EKG, kołatanie serca, spowolnione lub przyspieszone bicie serca, podwyższone lub obniżone ciśnienie krwi;
- obniżone ciśnienie krwi;
- zapalenie trzustki, które może powodować silny ból brzucha;
- niedotlenienie śledziony (zawał śledziony) – może to powodować silny ból brzucha;
- poważne zaburzenia czynności nerek – do ich objawów zalicza się zmniejszenie lub zwiększenie ilości moczu, albo zmianę barwy moczu;
- wysoki poziom kreatyniny w moczu wykazany w badaniach krwi;
- kaszel, czkawka;
- krwawienia z nosa;
- silny i ostry ból w klatce piersiowej pojawiający się podczas wdechu (ból opłucnowy);
- powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia);
- osłabienie czucia, zwłaszcza skórne;
- drżenie;
- podwyższenie lub obniżenie poziomu cukru we krwi;
- niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło;
- wypadanie włosów (łysienie);
- owrzodzenie jamy ustnej;
- dreszcze, ogólne złe samopoczucie;
- dolegliwości bólowe, ból pleców lub szyi, ból ramion i nóg;
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki);
- zaburzenia miesiączkowania (nieprawidłowe krwawienia z pochwy);
- trudność w zasypianiu (bezsenność);
- częściowa lub całkowita utrata zdolności mówienia;
- obrzęk jamy ustnej;
- dziwaczne sny lub problemy ze snem;
- zaburzenia koordynacji lub równowagi;
- zapalenie błon śluzowych;
- zatkany nos;
- trudności z oddychaniem;
- dyskomfort w klatce piersiowej;
- wzdęcia;
- łagodne do nasilonych nudności, wymioty, kurcze brzucha i biegunka, zwykle spowodowane wirusem, ból brzucha;
- odbijanie się;
- uczucie niepokoju ruchowego.

Rzadkie: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób

- zapalenie płuc – do jego objawów można zaliczyć duszność i odpluwanie wydzieliny o zmienionej barwie;
- wysokie ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne), które może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia płuc i serca;
- zaburzenia krwi, takie jak nietypowe krzepnięcie krwi lub wydłużenie czasu krwawienia;

- ciężkie reakcje alergiczne, w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczenie się skóry;
- zaburzenia psychiczne, takie jak słyszenie głosów i widzenie nieistniejących rzeczy;
- omdlenia;
- problemy z myśleniem lub mówieniem, gwałtowne, niekontrolowane ruchy kończyn, zwłaszcza rąk;
- udar mózgu – do jego objawów można zaliczyć ból, osłabienie, drętwienie lub mrowienie kończyn;
- pojawienie się ubytku lub mroczka (ciemnej plamy) w polu widzenia;
- niewydolność serca lub zawał serca, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci, zaburzenia rytmu serca powodujące nagły zgon;
- obecność skrzeplin krwi w naczyniach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) – do jej objawów można zaliczyć silny ból lub obrzęki nóg;
- obecność skrzeplin krwi w naczyniach płuc (zatorowość płucna) – do jej objawów można zaliczyć duszność lub ból w czasie oddychania;
- krwawienie z żołądka lub jelit – do jego objawów można zaliczyć krwawe wymioty lub obecność krwi w stolcu;
- niedrożność jelit, a zwłaszcza jelita krętego. Niedrożność uniemożliwia przesuwanie się zawartości jelit do dolnego odcinka przewodu pokarmowego (jelita grubego). Do jej objawów można zaliczyć uczucie wzdęcia, wymioty, ciężkie zaparcie, utratę apetytu i skurcze jelit;
- zespół hemolityczno-mocznicowy, w którym dochodzi do rozpadu czerwonych krwinek (hemolizy). Może mu towarzyszyć niewydolność nerek;
- pancytopenia, czyli zmniejszenie liczby wszystkich krwinek (krwinek białych, czerwonych i płytek krwi) wykazane w badaniach krwi;
- duże fioletowe wylewy pod skórą (zakrzepowa plamica małopłytkowa);
- obrzęk twarzy lub języka;
- depresja;
- podwójne widzenie;
- ból piersi;
- zaburzenia czynności nadnerczy, które mogą powodować osłabienie, zmęczenie, utratę apetytu, zmiany zabarwienia skóry;
- zaburzenia czynności przysadki, które mogą powodować obniżenie poziomu niektórych hormonów we krwi wpływających na czynność męskich lub żeńskich narządów płciowych;
- problemy ze słuchem.
- pseudoaldosteronizm, który może przyczynić się do wysokiego ciśnienia tętniczego krwi

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po przyjęciu leku Posaconazole Accord;
- zaczerwienienie skóry.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych wyżej objawów niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Posaconazole Accord**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Posaconazole Accord**

Substancją czynną leku jest pozakonazol. Każda tabletką zawiera 100 mg pozakonazolu.

Pozostałe składniki to: kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1), trietylu cytrynian (E1505), ksylitol (E967), hydroksypropyloceluloza (E463), propylu galusan (E310), celuloza mikrokrystaliczna (E460), krzemionka koloidalna bezwodna, sodu kroskarmeloza, sodu stearylofumarany, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172).

### **Jak wygląda lek Posaconazole Accord i co zawiera opakowanie**

Lek Posaconazole Accord tabletki dojelitowe ma postać pokrytych żółtą powłoką tabletek w kształcie kapsułek o długości około 17,5 mm i szerokości około 6,7 mm, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100P, a po drugiej stronie gładkich”. Lek zapakowany jest w blister lub perforowany blister podzielony na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych po 24 tabletki lub 96 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### Podmiot odpowiedzialny

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

#### Wytwórca

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

Laboratori Fundació Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Hiszpania

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

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

Malta

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

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL  
/ NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: +30 210 74 88 821

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.