

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Posakonazol STADA
40 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 2,11 g roztoku glukózy a 10 mg benzoátu sodného (E211) v 5 ml suspenzie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia
Biela až žltkastá perorálna suspenzia s čerešňovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Posakonazol STADA perorálna suspenzia je indikovaný na liečbu nasledovných mykotických infekcií u dospelých (pozri časť 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky netolerujú;
- fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí netolerujú amfotericín B;
- chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itrakonazol alebo u pacientov, ktorí netolerujú itrakonazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky netolerujú;
- orofaryngeálna kandidóza: ako liečba prvej línie u pacientov so závažným ochorením alebo u imunokompromitovaných pacientov, u ktorých sa očakáva slabá odpoveď na lokálnu liečbu.

Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo neúspešné potlačenie infekcie po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Posakonazol STADA perorálna suspenzia je tiež indikovaná na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledovných pacientov:

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) alebo myelodysplastických syndrónoch (MDS), u ktorých sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií;
- príjemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell

transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu kvôli novej reakcii transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD), a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Pre použitie na primárnu liečbu invazívnej aspergilózy, pozri súhrn charakteristických vlastností posakonazolu koncentráту na infúzny roztok a posakonazolu gastrorezistentných tabliet.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu ma začať lekár so skúsenosťami v liečbe mykotických infekcií alebo v podpornej liečbe vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Nezameniteľnosť medzi Posakonazol STADA perorálnou suspenziou a tabletami posakonazolu alebo gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu posakonazolu

Posakonazol STADA perorálna suspenzia je indikovaná iba dospeléj populácii (vo veku ≥ 18 rokov). Pre pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov je dostupná iná lieková forma (posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu), avšak nie pod týmto obchodným názvom.

Perorálna suspenzia nie sú zameniteľná ani s tabletami alebo gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu vzhľadom na rozdiely medzi týmito dvoma liekovými formami vo frekvencii dávkovania, užívaní s jedlom a dosiahnutej plazmatickej koncentrácii liečiva. Riadte sa preto špecifickými odporúčaniami na dávkovanie pre každú liekovú formu.

Dávkovanie

Posakonazol je tiež dostupný vo forme 100 mg gastrorezistentných tabliet a 300 mg koncentrátu na infúzny roztok a 300 mg gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu. Posakonazol tablety poskytujú vo všeobecnosti vyššie plazmatické expozície liečivu ako posakonazol perorálna suspenzia po jedle aj v stave nalačno. Tablety sú preto uprednostňovanou liekovou formou pred perorálnou suspenziou na optimalizáciu plazmatických koncentrácií.

Odporúčaná dávka je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčaná dávka u dospelých podľa indikácie

Indikácia	Dávka a trvanie liečby (pozri časť 5.2)
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie	200 mg (5 ml) štyrikrát denne. Pacienti, ktorí znášajú jedlo alebo dietetické potraviny, môžu prípadne užívať 400 mg (10 ml) dvakrát denne počas alebo bezprostredne po jedle alebo dietetickej potravine. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Orofaryngeálna kandidóza	Počiatočná dávka 200 mg (5 ml) jedenkrát denne v prvý deň, potom 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denne počas 13 dní. Každá dávka Posakonazolu STADA sa má podávať počas jedla alebo bezprostredne po jedle alebo dietetickej potravine u pacientov, ktorí nie sú schopní prijímať jedlo, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila primeraná expozícia.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	200 mg (5 ml) trikrát denne. Každá dávka Posakonazolu STADA sa má podávať počas jedla alebo bezprostredne po jedle alebo dietetickej potravine u pacientov, ktorí nie sú schopní prijímať

	jedlo, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila primeraná expozícia. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má s profylaxiou Posakonazolom STADA začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .
--	--

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek sa neočakáva ovplyvnenie farmakokinetiky posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenú plazmatickú expozíciu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Pre pediatrickú populáciu sú dostupné dve iné perorálne liekové formy, posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu a posakonazol tablety.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Perorálna suspenzia sa musí pred použitím dobre pretrepať (5 – 10 sekúnd).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4 terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrínom alebo chinidínom, pretože to môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s inhibítormi HMG-CoA reductázy simvastatínom, lovastatínom a atorvastatínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie počas iniciačnej a dávkovo titračnej fázy liečby venetoklaxom u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Neexistujú informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní Posakonazolu STADA pacientom s precitlivosťou na iné azoly sa musí postupovať s opatnosťou.

Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. mierne až stredne závažné zvýšenia ALT, AST, alkalickej fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene boli spravidla po ukončení liečby reverzibilné a v niektorých prípadoch sa tieto výsledky vyšetrení normalizovali aj bez prerušenia liečby. Zriedkavo sa hlásili závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obmedzených klinických skúseností a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu môžu byť u týchto pacientov vyššie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie funkcie pečene

Na začiatku liečby a počas liečby posakonazolom sa majú vyhodnocovať výsledky vyšetrenia funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa počas liečby Posakonazolom STADA objavia abnormálne hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene, musia byť pravidelne sledovaní kvôli vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne vyšetrenie funkcie pečene (zvlášť vyšetrenia funkcie pečene a bilirubínu).

Ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zväziť ukončenie liečby Posakonazolom STADA.

Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posakonazol STADA sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a je o nich známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5).

Posakonazol STADA sa má podávať s opatnosťou pacientom s proarytmickými stavmi, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu;
- kardiomyopatia, zvlášť v spojení so zlyhávaním srdca;
- sínusová bradykardia;
- existujúce symptomatické arytmie;
- súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné, ako sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, zvlášť tie, ktoré sa týkajú hladín draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú sledovať a podľa potreby upraviť pred a počas liečby posakonazolom.

Liekové interakcie

Posakonazol je inhibítorom CYP3A4 a počas liečby inými liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, sa má používať len za osobitných okolností (pozri časť 4.5).

Midazolam a iné benzodiazepíny

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku a možnej respiračnej depresie sa má súbežné podávanie posakonazolu s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam), zväziť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné. Má sa zväziť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája s neurotoxicitou a ďalšími závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov kŕčov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, vyhraďte pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu

Vinca, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby (pozri časť 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A, vrátane posakonazolu, so substrátom CYP3A4 venetoklaxom môže zvýšiť toxicitu venetoklaxu, vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS) a neutropénie (pozri časti 4.3 a 4.5). Podrobné usmernenia si pozrite v súhrne charakteristických vlastností (SPC) venetoklaxu.

Rifamycínové antibiotiká (rifampicín, rifabutín), flukloxacilín, niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón), efavirenz a cimetidín

V kombinácii s nimi sa môžu koncentrácie posakonazolu významne znížiť; preto je potrebné vyhnúť sa ich súbežnému použitiu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Fotosenzitívna reakcia

Posakonazol môže vyvolať zvýšené riziko fotosenzitívnej reakcie. Pacientov treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali slnečnému žiareniu bez primeranej ochrany, ako sú ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (SPF).

Dysfunkcia gastrointestinálneho traktu

U pacientov so závažnou gastrointestinálnou dysfunkciou (ako je silná hnačka) sú obmedzené farmakokinetické údaje. Pacientov, ktorí majú silnú hnačku alebo vracanie, je potrebné starostlivo sledovať kvôli prepuknutiu mykotických infekcií.

Posakonazol STADA obsahuje glukózu

Tento liek obsahuje približne 2,11 g glukózy v 5 ml suspenzie. Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Môže škodiť zubom.

Posakonazol STADA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Posakonazol STADA obsahuje benzoát sodný

Tento liek obsahuje 10 mg benzoátu sodného (E211) v 5 ml suspenzie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a *in vitro* je substrátom pre eflux sprostredkovaný P-glykoproteínom (P-gp). Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto eliminačných ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a indukory (napr. rifampicín, rifabutín, niektoré antikonvulzíva atď.) týchto ciest ich môžu znižovať.

Rifabutín

Rifabutín (300 mg jedenkrát denne) znížil C_{max} (maximálna plazmatická koncentrácia) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času) na 51 %.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicínu), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj nižšie uvedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jedenkrát denne) znížil C_{\max} posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a efavirenzu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinovanie fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli prepuknutiu mykotických infekcií. Podávanie opakovaných dávok fosamprenaviru (700 mg dvakrát denne počas 10 dní) znížilo C_{\max} posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (prvý deň 200 mg jedenkrát denne, druhý deň 200 mg dvakrát denne, potom 400 mg dvakrát denne počas 8 dní) o 21 % a AUC o 23 %. Nie je známy účinok posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, keď sa fosamprenavir podáva s ritonavírom.

Fenytoín

Fenytoín (200 mg jedenkrát denne) znížil C_{\max} posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a fenytoínu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Antagonisty H₂-receptorov a inhibitory protónovej pumpy

Keď sa posakonazol podával s cimetidínom (400 mg dvakrát denne), plazmatické koncentrácie posakonazolu (C_{\max} a AUC) boli znížené o 39 % v dôsledku zníženej absorpcie, čo je pravdepodobne následok poklesu tvorby žalúdočnej kyseliny. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu posakonazolu a antagonistov H₂-receptorov.

Podobne, pri podaní 400 mg posakonazolu s ezomeprazolom (40 mg denne) sa znížila priemerná C_{\max} o 46 % a AUC o 32 %, v porovnaní s podaním 400 mg samotného posakonazolu. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu posakonazolu s inhibítormi protónovej pumpy.

Flukloxacilín

Flukloxacilín (induktor CYP450) môže znížiť plazmatické koncentrácie posakonazolu. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a flukloxacilínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.4).

Jedlo

Absorpcia posakonazolu sa s jedlom významne zvyšuje (pozri časti 4.2 a 5.2).

Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silným inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k výraznému zvýšeniu expozícií substrátom CYP3A4, ako to ďalej dokazujú účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Počas súbežného podávania posakonazolu a intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa odporúča postupovať s opatnosťou a dávku substrátu CYP3A4 bude možno treba znížiť. Ak sa posakonazol používa súbežne so substrátmi CYP3A4 podávanými perorálne, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie môžu byť spojené s neprijateľnými nežiaducimi reakciami, je potrebné starostlivo sledovať plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce reakcie a podľa potreby upraviť dávku. Niektoré interakčné štúdie sa uskutočnili u zdravých dobrovoľníkov, u ktorých sa pozorovala vyššia expozícia posakonazolu v porovnaní pacientmi, ktorým sa podávala rovnaká dávka. Účinok posakonazolu na substráty CYP3A4 by u pacientov mohol byť trochu nižší, ako účinok pozorovaný u zdravých dobrovoľníkov, pričom sa očakáva, že medzi jednotlivými pacientmi sa bude líšiť v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Účinok súbežného podávania posakonazolu na plazmatické hladiny substrátov CYP3A4 sa tiež môže líšiť u jednotlivého pacienta, pokiaľ sa posakonazol nepodáva prísne štandardizovaným spôsobom s jedlom za predpokladu výrazného účinku jedla na expozíciu posakonazolu (pozri časť 5.2).

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín a chinidín (substráty CYP3A4)

Súbežné podávanie posakonazolu a terfenadínu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrínu alebo chinidínu je kontraindikované. Súbežné podávanie môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov, vedúcemu k predĺženiu QTc intervalu a k zriedkavým prípadom *torsades de pointes* (pozri časť 4.3).

Námeľové alkaloidy

Posakonazol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu námeľových alkaloidov (ergotamínu a dihydroergotamínu), čo môže viesť k ergotizmu. Súbežné podávanie posakonazolu a námeľových alkaloidov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. simvastatín, lovastatín a atorvastatín)

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické hladiny inhibitorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Počas liečby posakonazolom sa musí liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reductázy ukončiť, pretože zvýšené hladiny sa spájali s rabdomyolýzou (pozri časť 4.3).

Alkaloidy z rodu Vinca

Väčšina alkaloidov z rodu *Vinca* (napr. vinkristín a vinblastín) sú substrátmi CYP3A4. Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája so závažnými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.4). Posakonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu *Vinca*, čo môže viesť k neurotoxite a ďalším závažným nežiaducim reakciám. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, preto vyhrad'ite pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby.

Rifabutín

Posakonazol zvýšil C_{max} rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri aj vyššie uvedené informácie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú súbežne, odporúča sa starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií súvisiacich so zvýšenými hladinami rifabutínu (napr. uveitída).

Sirolimus

Podávanie opakovaných dávok posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zdravým osobám zvýšilo C_{max} sirolimu (jednorazová dávka 2 mg) priemerne 6,7-násobne a AUC 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-násobok). Účinok posakonazolu na sirolimus u pacientov nie je známy, ale očakáva sa, že bude variabilný v dôsledku variabilnej expozície posakonazolu u pacientov. Súbežné podávanie posakonazolu so sirolimom sa neodporúča a treba sa mu vyhnúť vždy, keď je to možné. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, potom sa odporúča dávku sirolimu na začiatku liečby posakonazolom značne znížiť a veľmi často sledovať minimálne koncentrácie sirolimu v celej krvi.

Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom treba primerane upraviť dávky sirolimu. Je potrebné si uvedomiť, že počas súbežného podávania s posakonazolom sa mení vzťah medzi minimálnou koncentráciou a AUC sirolimu. V dôsledku toho môžu minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré spadajú do zvyčajného terapeutického rozmedzia, vyústiť do subterapeutických hladín. Preto je potrebné docieľiť, aby sa minimálne koncentrácie sirolimu nachádzali v hornej časti zvyčajného terapeutického rozmedzia a má sa venovať zvýšená pozornosť klinickým prejavom a príznakom, laboratórnym hodnotám a biopsiám tkanív.

Cyklosporín

U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu, 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie jedenkrát denne zvýšilo koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce

k závažným nežiaducim reakciám, vrátane nefrotoxicity a jedného fatálneho prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má znížiť (napr. na asi tri štvrtiny súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

Takrolimus

Posakonazol zvýšil C_{max} takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a AUC o 358 %. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili klinicky významné interakcie, ktoré viedli k hospitalizácii a/alebo ukončeniu liečby posakonazolom. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, dávka takrolimu sa má znížiť (napr. na asi jednu tretinu súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny takrolimu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku takrolimu upraviť podľa potreby.

Inhibítory HIV proteázy

Keďže inhibítory HIV proteázy sú substrátmi CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovirusových liečiv. V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonavírom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonavírom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovirusovými liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi zvýšil posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg jedenkrát denne počas 10 dní) expozíciu (AUC) intravenózneho midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi zvýšilo podávanie opakovanej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) C_{max} intravenózneho midazolamu (jednorazová dávka 0,4 mg) priemerne 1,3-násobne a AUC 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávke 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšil C_{max} intravenózneho midazolamu 1,6-násobne a AUC 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili C_{max} perorálneho midazolamu (jednorazová perorálna dávka 2 mg) 2,2-násobne a AUC 4,5-násobne. Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania okrem toho predĺžil priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3 – 4 hodín na 8 – 10 hodín.

Vzhľadom na riziko predĺženého sedatívneho účinku sa odporúča zvážiť úpravu dávky, keď sa posakonazol podáva súbežne s akýmkoľvek benzodiazepínom, ktorý sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam) (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciového kanála metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín)

Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s blokátormi kalciového kanála. Môže byť potrebná úprava dávky blokátorov kalciového kanála.

Digoxín

Podávanie iných azolov sa spájalo so zvýšením hladín digoxínu. Posakonazol preto môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu digoxínu, a je potrebné sledovať hladiny digoxínu, keď sa začína alebo ukončuje liečba posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny

Pri súbežnom podaní glipizidu s posakonazolom sa u niektorých zdravých dobrovoľníkov znížili koncentrácie glukózy. U diabetických pacientov sa odporúča sledovať koncentrácie glukózy.

Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín

Vzhľadom na to, že ATRA je metabolizovaná hepatálnymi enzýmami CYP450, predovšetkým CYP3A4, súbežné podávanie s posakonazolom, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii tretinoínu a spôsobiť zvýšenú toxicitu (najmä hyperkalcémiu). Počas liečby posakonazolom a počas dní nasledujúcich po liečbe je potrebné sledovať hladiny vápnika v sére a v prípade potreby sa majú zvážiť vhodné úpravy dávky tretinoínu.

Venetoklax

V porovnaní s podávaním 400 mg samotného venetoklaxu, súbežné podávanie 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxom 50 mg a 100 mg počas 7 dní u 12 pacientov zvýšilo C_{max} venetoklaxu 1,6-násobne a 1,9-násobne a AUC venetoklaxu 1,9-násobne a 2,4-násobne, v uvedenom poradí (pozri časti 4.3 a 4.4). Pozri SPC venetoklaxu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú dostatočné informácie o použití posakonazolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko u ľudí nie je známe.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Posakonazol sa nesmie užívať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jednoznačne nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Posakonazol sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov (pozri časť 5.3). Vylučovanie posakonazolu do materského mlieka u ľudí sa neskúmalo. Dojčenie sa musí na začiatku liečby posakonazolom zastaviť.

Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach až do 180 mg/kg (1,7-násobok dávkovacieho režimu 400 mg dvakrát denne na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u zdravých dobrovoľníkov) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,2-násobok dávkovacieho režimu 400 mg dvakrát denne). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa pri používaní posakonazolu hlásili niektoré nežiaduce reakcie (napr. závrat, somnolencia atď.), ktoré môžu potenciálne ovplyvniť vedenie vozidiel/obsluhu strojov, je potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa hodnotila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom zahŕňali nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpisom frekvencie s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie rozdelené podľa orgánových systémov a frekvencie hlásené v klinických skúšaníach a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh*

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	neutropénia
Menej časté	thrombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny
Zriedkavé	hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenia, koagulopatia, hemorágia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	alergická reakcia
Zriedkavé	reakcia z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému	
Zriedkavé	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia
Menej časté	hyperglykémia, hypoglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku
Zriedkavé	psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému	
Časté	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia
Menej časté	konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia
Zriedkavé	cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
Poruchy oka	
Menej časté	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť
Zriedkavé	dvojité videnie, skotóm
Poruchy ucha a labyrintu	
Zriedkavé	porucha sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	syndróm dlhého QT intervalu§, abnormálny elektrokardiogram§, palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia
Zriedkavé	torsade de pointes, náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia
Menej časté	hypotenzia, vaskulitída
Zriedkavé	pľúcna embólia, trombóza hĺbkových žíl
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe
Zriedkavé	pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	

Veľmi časté	nauzea
Časté	vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort
Menej časté	pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst
Zriedkavé	gastrointestinálne krvácanie, ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT)
Menej časté	hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltáčka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene
Zriedkavé	zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka, pruritus
Menej časté	ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie
Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
Neznáme	fotosenzitívna reakcia [§]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Zriedkavé	renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	porucha menštruácie
Zriedkavé	bolesť prsníka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	pyrexia (horúčka), asténia, únava
Menej časté	edém, bolesť, triaška, nevoľnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, zápal sliznice
Zriedkavé	edém jazyka, edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách, koncentrácii na infúzny roztok a gastrorezistentnom prášku a vehikule na perorálnu suspenziu.

§ Pozri časť 4.4.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas sledovania po uvedení posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na trh sa hlásilo závažné

poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré sa hlásili u pacientov dostávajúcich nižšie dávky.

Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta, ktorý užíval 1 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie dvakrát denne počas 3 dní. Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. V prípade predávkovania posakonazolom nie je k dispozícii žiadna špeciálna liečba. Môže sa zväziť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC04.

Mechanizmus účinku

Posakonazol inhibuje enzým lanosterol 14 α -demetylázu (CYP51), ktorý katalyzuje podstatný krok biosyntézy ergosterolu.

Mikrobiológia

Preukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *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* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje v súčasnosti sú však priveľmi obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto druhom vyvolávajúcim infekcie.

K dispozícii sú nasledujúce *in vitro* údaje, ich klinický význam však nie je známy. V sledovacej štúdii s > 3 000 klinickými izolátmi plesní z rokov 2010 – 2018 vykazovalo 90 % non-aspergilových húb nasledujúcu minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) *in vitro*: 2 mg/l pre druhy Mucorales (n = 81); 2 mg/l pre *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n = 65); 0,5 mg/l pre *Exophiala dermatitidis* (n = 15) a 1 mg/l pre *Purpureocillium lilacinum* (n = 21).

Rezistencia

Identifikovali sa klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základný mechanizmus rezistencie je získanie substitúcií v cieľovom proteíne, CYP51.

Epidemiologické kritické (*Epidemiological Cut-off*, ECOFF) hodnoty pre druhy *Aspergillus*

ECOFF hodnoty pre posakonazol, ktoré odlišujú populáciu divokého typu od izolátov so získanou

rezistenciou, sa určili metódami Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

EUCAST ECOFF hodnoty:

- *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

V súčasnosti sú údaje na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre druhy *Aspergillus* nedostatočné. Hodnoty ECOFF nie sú totožné s klinickými hraničnými hodnotami.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) pre posakonazol podľa EUCAST [citlivý (C); rezistentný (R)]:

- *Candida albicans*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

V súčasnosti sú údaje na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre iné druhy *Candida* nedostatočné.

Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

Používanie kombinovanej antimykotickej liečby by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani inej liečby; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený prínos.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pozorovala sa korelácia medzi celkovou expozíciou lieku v pomere s MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkom. U osôb s infekciami spôsobenými druhmi *Aspergillus* bol kritický pomer ~ 200. Je zvlášť dôležité pokúsiť sa zabezpečiť, aby sa u pacientov infikovaných druhmi *Aspergillus* dosiahli maximálne plazmatické hladiny (odporúčané dávkovacie režimy a vplyvy potravy na absorpciu, pozri časti 4.2 a 5.2).

Klinická skúsenosť

Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnom skúšaní záchranej liečby (štúdia 0041) sa hodnotila perorálna suspenzia posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach v liečbe invazívnej aspergilózy u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B (vrátane lipozomálnych formulácií) alebo itrakonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky netolerovali. Klinické výsledky sa porovnávali s výsledkami z externej kontrolnej skupiny, získanými retrospektívnou revíziou zdravotných záznamov. Externá kontrolná skupina zahŕňala 86 pacientov liečených dostupnou liečbou (ako je uvedené vyššie) väčšinou v rovnakom čase a na rovnakých miestach, ako pacienti liečení posakonazolom. Väčšina prípadov aspergilózy sa považovala za refraktérne voči predchádzajúcej liečbe ako v skupine s posakonazolom (88 %), tak aj v externej kontrolnej skupine (79 %).

Ako je uvedené v tabuľke 3, úspešná odpoveď (úplná alebo čiastočná) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Toto však nebola prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná štúdia, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba pozerat' obozretne.

Tabuľka 3 Celková účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Externá kontrolná skupina
Celková odpoveď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspešnosť podľa druhu Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> ¹	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 %)

¹ Zahŕňa iné, menej časté druhy alebo neznáme druhy

Druhy *Fusarium*

11 z 24 pacientov s dokázanou alebo predpokladanou fuzariózou sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 124 dní a až do 212 dní. Zo skupiny osemnástich pacientov, ktorí liečbu amfotericínom B alebo itrakonazolom alebo mali infekcie refraktérne na tieto lieky, sa sedem pacientov klasifikovalo ako pacienti odpovedajúci na liečbu.

Chromoblastomykóza/mycetóm

9 z 11 pacientov sa úspešne liečilo posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 268 dní a až do 377 dní. Piaty z týchto pacientov mali chromoblastomykózu spôsobenú *Fonsecaea pedrosoi* a 4 mali mycetóm, väčšinou spôsobený druhmi *Madurella*.

Kokcidioidomykóza

11 zo 16 pacientov sa úspešne liečilo (na konci liečby úplné alebo čiastočné vymiznutie prejavov a príznakov prítomných na začiatku liečby) posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 296 dní a až do 460 dní.

Liečba orofaryngeálnej kandidózy (Oropharyngeal Candidiasis, OPC) citlivej na azoly

U pacientov infikovaných HIV a s orofaryngeálnou kandidózou citlivou na azoly sa vykonala randomizovaná, kontrolovaná štúdia so zaslepeným hodnotením (u väčšiny pacientov v štúdiu sa na začiatku liečby izolovala *C. albicans*). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera klinickej úspešnosti (definovaná ako vyliečenie alebo zlepšenie) po 14 dňoch liečby. Pacienti sa liečili posakonazolom alebo flukonazolom vo forme perorálnej suspenzie (posakonazol aj flukonazol sa podávali nasledovne: 100 mg dvakrát denne 1 deň a potom 100 mg jedenkrát denne počas 13 dní).

Miera klinickej odpovede v štúdiu uvedenej vyššie je prezentovaná nižšie v tabuľke 4.

V miere klinickej úspešnosti sa posakonazol v porovnaní s flukonazolom preukázal ako nie menej účinný, a to ako v 14. deň liečby, tak aj 4 týždne po ukončení liečby.

Tabuľka 4 Miera klinickej úspešnosti pri orofaryngeálnej kandidóze

Koncový ukazovateľ	Posakonazol	Flukonazol
Miera klinickej úspešnosti v 14. deň	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Miera klinickej úspešnosti 4 týždne po ukončení liečby	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Miera klinickej úspešnosti sa definovala ako podiel počtu prípadov vyhodnotených ako klinicky odpovedajúce (vyliečenie alebo zlepšenie) a celkového počtu prípadov zaradených do analýzy.

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií (IFI) (štúdie 316 a 1 899)

U pacientov s vysokým rizikom vývoja invazívnych mykotických infekcií sa vykonali dve randomizované, kontrolované štúdie profylaxie.

Štúdia 316 bola randomizované, dvojito zaslepené skúšanie posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) v porovnaní s flukonazolom vo forme kapsúl (400 mg jedenkrát denne) u príjemcov alogénneho transplantátu hematopoetických kmeňových buniek s reakciou transplantátu proti príjemcovi (graft-versus-host disease, GVHD). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI v 16. týždni po randomizácii stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI počas obdobia liečby (od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku + 7 dní). Väčšina (377/600, [63 %]) zaradených pacientov mala na začiatku štúdie akútnu GVHD stupňa 2 alebo 3 alebo chronickú extenzívnu GVHD (195/600, [32,5 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 80 dní pre posakonazol a 77 dní pre flukonazol.

Štúdia 1 899 bola randomizovaná štúdia so zaslepeným hodnotením posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (200 mg trikrát denne) oproti flukonazolu vo forme suspenzie (400 mg jedenkrát denne) alebo itrakonazolu vo forme perorálneho roztoku (200 mg dvakrát denne) u neutropenických pacientov, ktorí dostávali cytotoxickú chemoterapiu na liečbu akútnej myeloblastovej leukémie alebo myelodysplastických syndrómov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI stanovená nezávislou, zaslepenou, externou odbornou komisiou počas obdobia liečby. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bola incidencia dokázaných/predpokladaných IFI 100 dní po randomizácii. Najčastejším základným ochorením bola novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia (435/602, [72 %]). Priemerné trvanie liečby bolo 29 dní pre posakonazol a 25 dní pre flukonazol/itrakonazol.

V oboch štúdiách profylaxie bola najčastejšou akútnou infekciou aspergilóza. Výsledky z oboch štúdií pozri v tabuľke 5 a 6. Prepuknutie nových infekcií spôsobených druhom *Aspergillus* boli menej časté u pacientov, ktorí dostávali profylaktickú liečbu posakonazolom, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

Tabuľka 5 Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a	Hodnota p
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI			
Obdobie počas liečby^b			
1 899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Fixné obdobie^c			

1 899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdiu 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdiu 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

Tabuľka 6 Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola ^a
Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou aspergilózou		
Obdobie počas liečby^b		
1 899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Fixné obdobie^c		
1 899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)

b: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdiu 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdiu 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

V štúdiu 1 899 sa pozoroval významný pokles úmrtnosti zo všetkých príčin v prospech posakonazolu [POS 49/304 (16 %) oproti FLU/ITZ 67/298 (22 %); $p = 0,048$]. Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera bola pravdepodobnosť prežitia do 100. dňa od randomizácie významne vyššia u pacientov liečených posakonazolom; toto zlepšenie prežitia sa preukázalo, keď sa do analýzy zahrnuli všetky príčiny smrti ($p = 0,0354$) ako aj úmrtia súvisiace s IFI ($p = 0,0209$).

V štúdiu 316 bola celková úmrtnosť podobná (POS 25 %; FLU 28 %); podiel úmrtí súvisiacich s IFI bol však významne nižší v skupine s POS (4/301) v porovnaní so skupinou s FLU (12/299; $p = 0,0413$).

Pediatrická populácia

Pre pediatrických pacientov nie je možné odporučiť žiadnu dávku posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. U pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov však bola stanovená bezpečnosť a účinnosť iných liekových foriem s obsahom posakonazolu (posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu; posakonazol koncentrát na infúzny roztok). Pre ďalšie informácie si pozrite ich súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, v porovnateľnom čase zhromaždené záznamy EKG počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) sa získali od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od

18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (podľa Fridericia) intervalu oproti východiskovým meraniam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Posakonazol sa absorbuje s mediánom T_{max} 3 hodiny (najedení pacienti). Farmakokinetika posakonazolu je po podaní jednorazovej a viacnásobnej dávky až do 800 mg lineárna, ak sa užíva súčasne s jedlom s vysokým obsahom tuku. Nepozorovali sa žiadne ďalšie zvýšenia expozície, keď sa pacientom a zdravým dobrovoľníkmi podávali dávky vyššie ako 800 mg denne. V stave nalačno sa AUC zvýšilo menej než úmerne dávke vyššej ako 200 mg. Preukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov v podmienkach nalačno zvýšilo rozdelenie celkovej dennej dávky (800 mg) do štyroch 200 mg dávok denne, v porovnaní so 400 mg dvakrát denne, expozíciu posakonazolu 2,6-násobne.

Vplyv potravy na perorálnu absorpciu u zdravých dobrovoľníkov

Absorpcia posakonazolu bola významne zvýšená, keď sa 400 mg posakonazolu (jedenkrát denne) podávalo počas konzumácie jedla s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku) alebo bezprostredne po nej, v porovnaní s podávaním pred jedlom, pričom C_{max} sa zvýšila približne o 330 % a AUC o 360 %. AUC posakonazolu je: 4-násobne väčšia, keď sa podáva s jedlom s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku) a približne 2,6-násobne väčšia, keď sa podáva s jedlom bez tuku alebo s dietetickou potravinou (14 gramov tuku) v porovnaní s podaním nalačno (pozri časti 4.2 a 4.5).

Distribúcia

Posakonazol sa pomaly absorbuje a pomaly eliminuje s veľkým zdánlivým distribučným objemom (1 774 litrov) a vo vysokej miere sa viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity a nie je pravdepodobné, že by inhibítory enzýmov CYP450 ovplyvňovali jeho koncentrácie. Z cirkulujúcich metabolitov väčšinu tvoria glukuronidové konjugáty posakonazolu s len malým pozorovaným množstvom oxidačných metabolitov (sprostredkovaných CYP450). Metabolity vylúčené močom a stolicou predstavujú približne 17 % podanej rádioaktívne značenej dávky.

Eliminácia

Posakonazol sa eliminuje pomaly s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 35 hodín (rozsah 20 až 66 hodín). Po podaní ^{14}C -posakonazolu sa rádioaktívne značená dávka vylúčila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola pôvodná látka (66 % rádioaktívne značenej dávky). Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie, pričom 14 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo do moču (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Rovnovážny stav sa dosahuje po 7 až 10 dňoch podávania viacnásobných dávok.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Deti (< 18 rokov)

Po podaní 800 mg posakonazolu denne v rozdelených dávkach na liečbu invazívnych mykotických infekcií boli priemerné minimálne plazmatické koncentrácie u 12 pacientov vo veku 8 – 17 rokov (776 ng/ml) podobné koncentráciám u 194 pacientov vo veku 18 – 64 rokov (817 ng/ml). Podobne v štúdiách profylaxie bola priemerná koncentrácia (average concentration, C_{av}) posakonazolu v rovnovážnom stave u desiatich dospievajúcich (vo veku 13 – 17 rokov) porovnateľná s C_{av} dosiahnutou u dospelých (≥ 18 rokov). V štúdií so 136 neutropenickými pediatrickými pacientmi vo veku 11 mesiacov – 17 rokov liečenými posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 18 mg/kg/deň rozdelených do troch dávok denne, dosiahlo približne 50 % vopred špecifikovaný cieľ (C_{av} v rozmedzí 500 ng/ml – 2 500 ng/ml v 7. deň). Vo všeobecnosti mali expozície tendenciu

byť vyššie u starších pacientov (7 až < 18 rokov) ako u mladších pacientov (2 až < 7 rokov).

Pohlavie

Farmakokinetika posakonazolu je porovnateľná u mužov a žien.

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

U starších osôb (24 osôb vo veku ≥ 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími osobami (24 osôb vo veku 18 – 45 rokov) pozoroval nárast C_{\max} (26 %) a AUC (29 %). V skúšaníach klinickej účinnosti bol však bezpečnostný profil posakonazolu podobný u mladých aj starších pacientov.

Rasa

V porovnaní s osobami bielej rasy bol u osôb čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a C_{\max} posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Bezpečnostný profil posakonazolu u osôb čiernej a bielej rasy bol však podobný.

Hmotnosť

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s hmotnosťou. U pacientov s hmotnosťou > 120 kg je C_{av} znížená o 25 % a u pacientov s hmotnosťou < 50 kg je C_{av} zvýšená o 19 %.

Pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 120 kg sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt prielomových mykotických infekcií.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($n = 6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [CV > 96 % (variačný koeficient)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [CV < 40 %]. Keďže sa však posakonazol významne nevylučuje obličkami, neočakáva sa vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A), stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene (skupiny po šiestich pacientoch) bola priemerná AUC 1,3- až 1,6-násobne väčšia v porovnaní s AUC u zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene. Koncentrácie neviazaného liečiva sa nestanovili a nemožno vylúčiť, že dochádza k väčšiemu nárastu expozície neviazanému posakonazolu než pozorovaný 60% nárast celkovej AUC. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) sa v príslušných skupinách predlžil z približne 27 hodín až na ~43 hodín. U pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, potrebná je však opatrnosť z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní posakonazolu sa pozorovali účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov. Tlmivé účinky na nadobličky sa pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov a psov pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu ≥ 3 mesiacov dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa objavila neuronálna fosfolipidóza. Tento nález sa nepozoroval u opíc, ktorým sa posakonazol podával jeden rok. V dvanásťmesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdiu u potkanov sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto nálezy nie sú nevyhnutne ukazovateľom možných funkčných zmien u ľudí.

Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri systémových expozíciách 4,6-násobne vyšších, ako sú koncentrácie, ktoré sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémových expozíciách 1,4-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadny náznak srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 1,4-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 4,6-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkom na steroidogézu, ktorý súvisí s liečbou. Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej
bezvodý dihydrogéncitrónan sodný
benzoát sodný (E211)
laurylsíran sodný
simetikónová emulzia 30% obsahujúca:
- simetikón
- metylcelulóza
- kyselina sorbová
- voda
glycerol
xantánová guma
glukóza
oxid titaničitý (E171)
čerešňová aróma
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaša: 3 roky
Po prvom otvorení fľaše: 30 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v chladničke ani v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z jantárového skla (typ III) s detským bezpečnostným uzáverom (C/R) (plastový uzáver so závitom) obsahujúca 105 ml perorálnej suspenzie. Odmerná lyžička vhodná na podanie 2,5 ml a 5 ml dávky je priložená ku každej fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0091/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. marca 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024