

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole Zentiva  
100 mg gastrorezistentné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta  
Žltá obalená tableta v tvare kapsuly s dĺžkou približne 17,5 mm a šírkou 6,7 mm, s vyrazeným označením „100P“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Posaconazole Zentiva gastrorezistentné tablety sú indikované na liečbu nasledovných mykotických infekcií u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza.

Posaconazole Zentiva gastrorezistentné tablety sú indikované na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a dospelých (pozri časti 4.2 a 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.

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

Posaconazole Zentiva gastrorezistentné tablety sú tiež indikované na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledovných pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (acute myelogenous leukemia, AML) alebo myelodysplastických syndrómoch (myelodysplastic syndromes, 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 reakcii transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD) a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Pre použitie pri orofaryngeálnej kandidóze si, prosím, pozrite súhrn charakteristických vlastností perorálnej suspenzie posakonazolu.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s liečbou mykotických infekcií alebo s podpornou liečbou vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

### Nezameniteľnosť medzi tabletami posakonazolu a perorálnou suspenziou posakonazolu

Vzhľadom na rozdiely medzi týmito dvomi liekovými formami vo frekvencii dávkovania, užívaní s jedlom a dosiahnutej plazmatickej koncentrácii liečiva sa tableta nemá zamieňať s perorálnou suspenziou. Riad'te sa preto špecifickými odporúčaniami na dávkovanie pre každú liekovú formu.

### Dávkovanie

Posakonazol je tiež dostupný vo forme perorálnej suspenzie s koncentráciou 40 mg/ml, 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 na optimalizáciu plazmatických koncentrácií.

Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a u dospelých je uvedená v tabuľke 1.

Posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu je odporúčaný na perorálne použitie u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo menej. Pre ďalšie informácie týkajúce sa dávkovania si pozrite SPC gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu.

**Tabuľka 1.** Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov s hmotnosťou viac ako 40 kg a u dospelých podľa indikácie

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka a trvanie liečby</b> (pozri časť 5.2)
Liečba invazívnej aspergilózy (iba pre dospelých)	Nasycovacia dávka 300 mg (tri 100 mg tablety alebo 300 mg koncentrát na infúzny roztok) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety alebo 300 mg koncentrát na infúzny roztok) jedenkrát denne. Každá dávka tabliet sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Odporúčané celkové trvanie liečby je 6 – 12 týždňov. V prípade klinickej indikácie je vhodný prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním.
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie	Nasycovacia dávka 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	Nasycovacia dávka 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. 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 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 <sup>3</sup> .
--	--

### 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 u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Gastrorezistentné tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť vodou a nemajú sa drviť, žuvať ani lámať.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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**

### Precitlivosť

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

### Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom sa hlásili hepatálne reakcie (napr. mierne až stredne závažné zvýšenia ALT, AST, alkalické 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 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 zvážiť ukončenie liečby posakonazolom.

#### Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posakonazol 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 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 inhibítor 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), zvážiť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné. Má sa zvážiť 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, vyhrad'te 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), niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón) a efavirenz

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).

#### Plazmatická expozícia

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet sú vo všeobecnosti vyššie ako koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej suspenzii posakonazolu. U niektorých pacientov sa môžu plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet v priebehu času zvýšiť (pozri časť 5.2).

#### 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.

#### Posaconazole Zentiva obsahuje sodík

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

### **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 efavirenz, 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 H<sub>2</sub>-receptorov a inhibítory protónovej pumpy*

Pri súbežnom užívaní posakonazolu vo forme tabliet s antacidami, antagonistami H<sub>2</sub>-receptorov a inhibítormi protónovej pumpy sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky. Pri súbežnom užívaní posakonazolu vo forme tabliet s antacidami, antagonistami H<sub>2</sub>-receptorov a inhibítormi protónovej pumpy sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

### Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silný inhibítor 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 opatrnosťou a dávku substrátu CYP3A4 bude možno potrebné 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.

### *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).

### *Námel'ové alkaloidy*

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

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

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické hladiny inhibítorov 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 rhabdomyolýzou (pozri časť 4.3).

### *Alkaloidy z rodu Vinca*

Väčšina alkaloidov z rodu *Vinca* (napr. vinkristín a vinblastín) sú substráty 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'te 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 doceliť, 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.

#### *Inhibitory HIV proteázy*

Keďže inhibitory HIV proteázy sú substráty CYP3A4, predpokladá sa, že posakonazol bude zvyšovať plazmatické hladiny týchto antiretrovirových 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 ritonaviirom (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 ritonaviirom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovirovými liečivami, ktoré sú substráty 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, nizoldipín)*

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 podávaní 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 pre 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 (3,4-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,6-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá stanovuje 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

Údaje o bezpečnosti sa získali najmä v štúdiách s perorálnou suspenziou. Bezpečnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa hodnotila u > 2 400 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom zahŕňali nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku a zvýšený bilirubín.

#### *Posakonazol vo forme tabliet*

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet sa hodnotila u 104 zdravých dobrovoľníkov a 230 pacientov zaradených do klinickej štúdie antitymotickej profylaxie.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentráta na infúzny roztok a tabliet sa hodnotila u 288 pacientov zaradených do klinickej štúdie aspergilózy, z ktorých 161 pacientov dostávalo koncentrát na infúzny roztok a 127 pacientov dostávalo tabletovú liekovú formu.

Lieková forma tablety sa skúmala iba u pacientov s AML a MDS a u tých pacientov po HSCT, ktorí mali alebo boli rizikovní z hľadiska GVHD. Maximálne trvanie expozície liekovej forme tablety bolo kratšie ako pri perorálnej suspenzii. Plazmatická expozícia, ktorá sa navodila liekovou formou tablety, bola vyššia ako plazmatická expozícia pozorovaná pri perorálnej suspenzii.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet sa hodnotila u 230 pacientov zaradených v pívotnej klinickej štúdií. Pacienti sa zaradili do nekomparatívnej štúdie farmakokinetiky a bezpečnosti posakonazolu vo forme tabliet pri ich podávaní ako antitymotickej profylaxie. Pacienti mali oslabený imunitný systém so základnými ochoreniami zahŕňajúcimi hematologické malignity, neutropéniu po chemoterapii, GVHD a stav po HSCT. Liečba posakonazolom sa podávala počas mediánu trvania 28 dní. Dvadsať pacientov dostávalo 200 mg dennú dávku a 210 pacientov dostávalo 300 mg dennú dávku (po dávkovaní dvakrát denne v 1. deň v každej skupine).

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet a koncentráta na infúzny roztok sa hodnotila tiež v kontrolovanej štúdií liečby invazívnej aspergilózy. Maximálne trvanie liečby invazívnej aspergilózy bolo podobné trvaníu skúmanému pri záchranej liečbe perorálnou suspenziou a bolo dlhšie ako trvanie liečby tabletami alebo koncentrátom na infúzny roztok v rámci profylaxie.

#### 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 štúdiách a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh \*

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	neutropénia trombocytopenia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenia, koagulopatia, hemorágia
<b>Poruchy imunitného systému</b> Menej časté: Zriedkavé:	alergická reakcia reakcia z precitlivenosti

<b>Poruchy endokrinného systému</b> Zriedkavé:	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> Časté:  Menej časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia
<b>Psychické poruchy</b> Menej časté:  Zriedkavé:	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté: Menej časté:  Zriedkavé:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnie cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
<b>Poruchy oka</b> Menej časté:  Zriedkavé:	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b> Zriedkavé:	porucha sluchu
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b> Menej časté:  Zriedkavé:	syndróm dlhého QT intervalu <sup>§</sup> , abnormálny elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia torsade de pointes, náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
<b>Poruchy ciev</b> Časté: Menej časté:  Zriedkavé:	hypertenzia hypotenzia, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hlbokých žíl
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Menej časté:  Zriedkavé:	kašeľ, epistaxa, štikútavka, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> Veľmi časté:  Časté: Menej časté:  Zriedkavé:	nauzea vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst gastrointestinálne krvácanie, ileus
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b> Časté:	

Menej časté: Zriedkavé:	zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT) hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltacka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	vyrážka, pruritus ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Menej časté:	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b> Menej časté: Zriedkavé:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhávanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b> Menej časté: Zriedkavé:	porucha menštruácie bolesť prsníka
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	pyrexia (horúčka), asténia, únava edém, bolesť, triaška, malátnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, zápal sliznice edém jazyka, edém tváre
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> Menej časté:	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

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

§ Pozri časť 4.4.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Poruchy pečene a žľových 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**

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním posakonazolom vo forme tabliet.

V klinických štúdiách 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 $\alpha$ -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 štúdií 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 nemá znížiť účinnosť posakonazolu ani inej liečby; v súčasnosti však neexistujú žiadne klinické dôkazy, že kombinovaná liečba poskytuje zvýšený prínos.

### Klinická skúsenosť

#### Súhrn štúdie posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok a tabliet v liečbe invazívnej aspergilózy

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu v liečbe pacientov s invazívnou aspergilózou sa hodnotili v dvojito zaslepenej kontrolovanej štúdii (štúdia-69) u 575 pacientov s preukázanými, pravdepodobnými alebo možnými invazívnymi mykotickými infekciami podľa kritérií EORTC/MSG.

Pacienti boli liečení posakonazolom (n = 288) vo forme koncentrátu na infúzny roztok alebo tabliet podávaným v dávke 300 mg jedenkrát denne (dvakrát denne v 1. deň). Pacienti v skupine s komparátorom boli liečení vorikonazolom (n = 287) podávaným i.v. v dávke 6 mg/kg dvakrát denne v 1. deň a následne 4 mg/kg dvakrát denne alebo perorálne v dávke 300 mg dvakrát denne v 1. deň a následne 200 mg dvakrát denne. Medián trvania liečby bol 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populácii podľa liečebného zámeru (intent-to-treat, ITT) (všetky osoby, ktoré dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku) dostávalo 288 pacientov posakonazol a 287 pacientov dostávalo vorikonazol. Populácia predstavujúca úplnú analyzovanú skupinu (full analysis set, FAS) je podskupina všetkých osôb v rámci ITT populácie, ktorá mala podľa nezávislého posúdenia preukázanú alebo pravdepodobnú invazívnu aspergilózu: 163 osôb v skupine s posakonazolom a 171 osôb v skupine s vorikonazolom. Úmrtnosť zo všetkých príčin a celková klinická odpoveď v týchto dvoch populáciách sú uvedené v tabuľke 3 a 4, v uvedenom poradí.

**Tabuľka 3.** Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: úmrtnosť zo všetkých príčin v 42. deň a 84. deň v ITT a FAS populáciách

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Difference* (95 % CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Úmrtnosť v ITT populácii v 42. deň	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Úmrtnosť v ITT populácii v 84. deň	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Úmrtnosť vo FAS populácii v 42. deň	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Úmrtnosť vo FAS populácii v 84. deň	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

\* Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía.

**Tabuľka 4.** Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: celková klinická odpoveď v 6. týždni a 12. týždni vo FAS populácii

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdiel* (95% IS)
	N	Úspech (%)	N	Úspech (%)	
Celková klinická odpoveď vo FAS populácii v 6. týždni	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpoveď vo FAS populácii v 12. týždni	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

\* Úspešná celková klinická odpoveď bola definovaná ako prežívanie s čiastočnou alebo celkovou odpoveďou. Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía

*Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme tabliet*

Štúdia 5 615 bola nekomparatívna multicentrická štúdia vykonaná na zhodnotenie farmakokinetických vlastností, bezpečnosti a znášanlivosti posakonazolu vo forme tabliet. Štúdia 5 615 sa vykonala v podobnej populácii pacientov, ako bola populácia, ktorá sa v minulosti skúmala v rámci pívotného klinického programu s posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie. Údaje týkajúce sa farmakokinetiky a bezpečnosti zo štúdie 5 615 sa premostili na existujúce údaje (vrátane údajov týkajúcich sa účinnosti) pri perorálnej suspenzii.

Populácia pacientov zahŕňala: 1) pacientov s AML alebo MDS, ktorí v nedávnej minulosti dostávali chemoterapiu a vyvinula sa u nich alebo sa očakávalo, že sa u nich vyvinie významná neutropénia, alebo 2) pacientov, ktorí podstúpili HSCT a dostávali imunosupresívnu liečbu na predchádzanie alebo liečbu GVHD. Vyhodnocovali sa dve rozdielne skupiny dávkovania: 200 mg dvakrát denne v 1. deň, po ktorých nasledovalo 200 mg jedenkrát denne (časť 1A) a 300 mg dvakrát denne v 1. deň, po ktorých nasledovalo 300 mg jedenkrát denne (časť 1B a časť 2).

U všetkých osôb v časti 1 a u osôb v podskupine časti 2 sa v 1. deň a v rovnovážnom stave v 8. deň odobrali sériové FK vzorky. Okrem toho, pri väčšej časti populácie pacientov sa v niekoľkých dňoch počas rovnovážneho stavu pred ďalšou dávkou ( $C_{min}$ ) odobrali občasnú FK vzorky. Na základe priemerných koncentrácií  $C_{min}$  sa mohla vypočítať predpokladaná priemerná koncentrácia ( $C_{av}$ ) u 186 osôb, ktorým sa podávala dávka 300 mg. Analýzou FK u pacientov s  $C_{av}$  sa zistilo, že 81 % osôb liečených 300 mg dávkou jedenkrát denne dosiahlo predpokladanú  $C_{av}$  v rovnovážnom stave v rozmedzí 500 – 2 500 ng/ml. Jedna osoba (< 1 %) mala predpokladanú  $C_{av}$  pod 500 ng/ml a 19 % osôb malo predpokladanú  $C_{av}$  nad 2 500 ng/ml. Priemerná predpokladaná  $C_{av}$  v rovnovážnom stave, ktorú dosiahli pacienti, bola 1 970 ng/ml.

V tabuľke 5 je uvedené porovnanie expozície ( $C_{av}$ ) po podaní posakonazolu vo forme tabliet a posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie v terapeutických dávkach u pacientov znázornené ako kvartilová analýza. Expozície po podaní tablety sú vo všeobecnosti vyššie, ale prekrývajúce sa s expozíciami po podaní posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie.

**Tabuľka 5.** Kvartilové analýzy  $C_{av}$  u pacientov v pívotných štúdiách s posakonazolom vo forme tabliet a perorálnej suspenzie

	Posakonazol vo forme tabliet	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie		
	Profylaxia pri AML a HSCT štúdia 5 615	Profylaxia pri GVHD štúdia 316	Profylaxia pri neutropénii štúdia 1 899	Liečba - invazívna aspergilóza štúdia 0041

	<b>300 mg jedenkrát denne (300 mg dvakrát denne v 1. deň)*</b>	<b>200 mg trikrát denne</b>	<b>200 mg trikrát denne</b>	<b>200 mg štyrikrát denne (u hospitalizovaných), potom 400 mg dvakrát denne</b>
<b>Kvartil</b>	<b>Rozsah pC<sub>av</sub> (ng/ml)</b>	<b>Rozsah C<sub>av</sub> (ng/ml)</b>	<b>Rozsah C<sub>av</sub> (ng/ml)</b>	<b>Rozsah C<sub>av</sub> (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
pC <sub>av</sub> : predpokladaná C <sub>av</sub> C <sub>av</sub> = priemerná koncentrácia pri meraní v rovnovážnom stave *20 pacientov dostávalo 200 mg jedenkrát denne (200 mg dvakrát denne v 1. deň)				

### Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

#### *Invazívna aspergilóza*

V nekomparatívnej štúdií záchrannej liečby (štúdiá 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 6, 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 štúdiá, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba pozerat' obozretne.

**Tabuľka 6.** 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 %)
<b>Úspešnosť podľa druhu</b> Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

#### *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 netolerovali liečbu amfotericínom B alebo itrakonazolom alebo mali infekcie refraktérne na tieto lieky, sa sedem pacientov klasifikovalo ako pacienti odpovedajúci na liečbu.

<sup>1</sup> Zahŕňa iné, menej časté druhy alebo neznáme druhy

*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. Piatí 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.

*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 randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia 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 prielomovou infekciou aspergilóza. Výsledky z oboch štúdií pozri v tabuľke 7 a 8. Prielomové infekcie spôsobené druhom *Aspergillus* boli menej časté u pacientov, ktorí dostávali profylaktickú liečbu posakonazolom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

**Tabuľka 7.** Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola <sup>a</sup>	Hodnota p
<b>Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI</b>			
<b>Obdobie počas liečby<sup>b</sup></b>			
1 899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Fixné obdobie<sup>c</sup></b>			
1 899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = 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 8.** Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Kontrola <sup>a</sup>
<b>Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou aspergilózou</b>		
<b>Obdobie počas liečby<sup>b</sup></b>		
1 899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Fixné obdobie<sup>c</sup></b>		
1 899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	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 prežívania až do 100. dňa od randomizácie významne vyššia u pacientov liečených posakonazolom; toto zlepšenie prežívania 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

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s posakonazolom vo forme tabliet v pediatrickej populácii. V štúdiu liečby invazívnej aspergilózy boli traja pacienti vo veku 14 – 17 rokov liečení posakonazolom vo forme koncentráту na infúzny roztok a tabliet v dávke 300 mg/deň (dvakrát denne v 1. deň a následne jedenkrát denne).

U pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov bola stanovená bezpečnosť a účinnosť posakonazolu (posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu; posakonazol koncentrát na infúzny roztok). Použitie posakonazolu v týchto vekových skupinách je podporené dôkazom z primeraných a dostatočne kontrolovaných štúdií s posakonazolom u dospelých a farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi z pediatrických štúdií (pozri časť 5.2). V pediatrických štúdiách neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály súvisiace s použitím posakonazolu u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### 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

### 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, pozri časti 4.2 a 5.2).

### Absorpcia

Posakonazol vo forme tabliet sa absorbuje s mediánom  $T_{max}$  4 až 5 hodín a po jednorazovom a opakovanom dávkovaní až do 300 mg vykazuje dávke úmernú farmakokinetiku.

Po podaní tabliet posakonazolu v jednorazovej dávke 300 mg po jedle s vysokým obsahom tuku u zdravých dobrovoľníkov bola  $AUC_{0-72 \text{ hodín}}$  a  $C_{max}$  vyššia v porovnaní s podaním nalačno (51 % pre  $AUC_{0-72 \text{ hodín}}$  a 16 % pre  $C_{max}$ ). Na základe populačného farmakokinetického modelu je  $C_{av}$  posakonazolu zvýšená o 20 % pri podávaní s jedlom v porovnaní s podávaním nalačno.

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet sa môžu u niektorých pacientov v priebehu času zvýšiť. Príčina tejto časovej závislosti nie je úplne známa.

### Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem posakonazolu po podaní tablety je 394 l (42 %), pohybujúci sa v rozmedzí 294 – 583 l v rámci štúdií u zdravých dobrovoľníkov.

Posakonazol sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

### Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity a nie je pravdepodobné, že by inhibitory 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 po podaní tabliet eliminuje pomaly s priemerným polčasom ( $t_{1/2}$ ) 29 hodín (rozsah 26 až 31 hodín) a s priemerným zdanlivým klírensom v rozmedzí od 7,5 do 11 l/hod. 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). Plazmatické koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu v 6. deň pri dávke 300 mg (jedenkrát denne po nasycovacej dávke dvakrát denne v 1. deň).

### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe populačného farmakokinetického modelu hodnotiaceho farmakokinetiku posakonazolu boli u pacientov, ktorým bol podávaný posakonazol vo forme koncentráту na infúzny roztok alebo tabliet v dávke 300 mg jedenkrát denne po dávke 300 mg dvakrát denne v 1. deň na liečbu invazívnej aspergilózy a profylaxiu invazívnych mykotických infekcií, predikované koncentrácie posakonazolu v rovnovážnom stave.

**Tabuľka 9.** Populačný predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrácií posakonazolu v rovnovážnom stave u pacientov po podávaní posakonazolu vo forme

koncentrátu na infúzny roztok alebo tableti v dávke 300 mg jedenkrát denne (dvakrát denne v 1. deň)

Režim	Populácia	$C_{av}$ (ng/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)
Tableta (nalačno)	Profylaxia	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Liečba invazívnej aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát na infúzny roztok	Profylaxia	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Liečba invazívnej aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (874; 3 620)

Populačná farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientov naznačuje, že rasa, pohlavie, porucha funkcie obličiek a ochorenie (profylaxia alebo liečba) nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku posakonazolu.

#### *Pediatrická populácia*

Pre posakonazolu vo forme tableti sú k dispozícii obmedzené ( $n = 3$ ) skúsenosti u pediatrických pacientov.

U pediatrických pacientov sa hodnotila farmakokinetika posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. 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). K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov vo veku menej ako 8 rokov. 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 ( $\geq 18$  rokov).

#### *Pohlavie*

Farmakokinetika posakonazolu vo forme tableti je porovnateľná u mužov a žien.

#### *Staršie osoby*

Medzi mladšími a geriatrickými pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s vekom.  $C_{av}$  posakonazolu je vo všeobecnosti porovnateľná u mladých a starších pacientov (vo veku  $\geq 65$  rokov);  $C_{av}$  je však zvýšená o 11 % u pacientov vo výrazne pokročilom veku ( $\geq 80$  rokov). Pacientov vo výrazne pokročilom veku ( $\geq 80$  rokov) sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt nežiaducich udalostí.

Farmakokinetika posakonazolu vo forme tableti je porovnateľná u mladých a starších osôb (vo veku  $\geq 65$  rokov).

Farmakokinetické rozdiely na základe veku nie sú považované za klinicky významné; nie je preto potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Rasa*

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa posakonazolu vo forme tableti medzi rôznymi rasami.

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 kvôli prepuknutiu mykotických infekcií.

### *Porucha funkcie obličiek*

Po podaní jednorazovej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne závažnej poruchy funkcie obličiek ( $n = 18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetiku posakonazolu; preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $n = 6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

Podobné odporúčania sa vzťahujú na posakonazol vo forme tabliet; pre posakonazol vo forme tabliet sa však nevykonala špecifická štúdia.

### *Porucha funkcie pečene*

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 400 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A), stredne závažnou (Childovo-Pughovo skóre B) alebo závažnou (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 závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, potrebná je však opatrnosť z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície.

Podobné odporúčania sa vzťahujú na posakonazol vo forme tabliet; pre posakonazol vo forme tabliet sa však nevykonala špecifická štúdia.

## **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 na potkanoch a psoch pri rovnakých alebo vyšších expozíciách, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí.

U psov, ktorým sa podávala po dobu  $\geq 3$  mesiace 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 na psoch a opiciach sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach.

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

Vo farmakologickej štúdií bezpečnosti po opakovanom podávaní na opiciach pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8,5-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 štúdií bezpečnosti po opakovanom podávaní na potkanoch pri systémových expozíciách 2,1-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 na potkanoch pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a na opiciach pri systémových expozíciách 8,5-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu na potkanoch. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie, 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.

V predklinickej štúdií s intravenóznym podávaním posakonazolu u veľmi mladých psov (dávkovaných od 2 – 8 týždňov veku) sa u liečených zvierat v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozoroval zvýšený výskyt zväčšenia mozgovej komory. Medzi kontrolnými a liečenými zvieratami sa po následnom 5-mesačnom období bez liečby nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte zväčšenia mozgovej komory. U psov s týmto nálezom sa nezistili žiadne neurologické, behaviorálne alebo vývojové abnormality a podobný nález na mozgu sa nepozoroval pri perorálnom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 4 dni až 9 mesiacov) ani pri intravenóznom podávaní posakonazolu mladým psom (vo veku 10 týždňov až 23 týždňov). Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1:1 (Typ B)  
trietyl-citrát  
xylitol  
hydroxypropylcelulóza  
propyl-galát  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearyl-fumarát sodný

#### Obal tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tablety sú dostupné v Al-Al blistroch - 24 alebo 96 gastrorezistentných tabliet v neperforovaných blistroch a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Biele nepriehľadné PVC/PCTFE-Al blistre - 24 alebo 96 gastrorezistentných tabliet v neperforovaných blistroch a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Biele nepriehľadné PVC/PE/PVdC-Al blistre - 24 alebo 96 gastrorezistentných tabliet v neperforovaných blistroch a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom - 60 gastrorezistentných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

26/0158/21-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 04. júna 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2022