

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole MSN 300 mg
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 300 mg posakonazolu.
Každý ml obsahuje 18 mg posakonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 465 mg (20,2 mmol) sodíka.
Každá injekčná liekovka obsahuje 6 680 mg cyklodextrínov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až žltý roztok, bez viditeľných častíc.

pH roztoku je medzi 2,0 až 3,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Posaconazole MSN 300 mg koncentrát na infúzny roztok je indikovaný na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- Invazívnej aspergilózy

Posaconazole MSN 300 mg koncentrát na infúzny roztok je indikovaný na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov (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;
- Fusarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí amfotericín B netolerujú;
- Chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itrakonazol alebo u pacientov, ktorí itrakonazol netolerujú;
- 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 nezlepšenie stavu po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.

Koncentrát posakonazolu na infúzny roztok je tiež indikovaný na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov (pozri časti 4.2 a 5.1):

- Pacienti, ktorí dostávajú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML)

alebo myelodysplastickom syndróme (MDS), u ktorých sa očakáva, že bude viesť k dlhotrvajúcej neutropénii, a ktorí sú vystavení vysokému riziku vzniku invazívnych mykotických infekcií;

- Prijemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu reakcie štetu proti hostiteľovi (GVHD) a ktorí sú vystavení vysokému riziku vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Na použitie pri orofaryngeálnej kandidóze, pozri súhrn charakteristických vlastností liekov s obsahom posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu by mal začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou mykotických infekcií alebo s podpornou starostlivosťou o vysokorizikových pacientov, u ktorých je posakonazol indikovaný ako profylaxia.

Dávkovanie

Posakonazol je dostupný aj na perorálne podanie (posakonazol 100 mg gastrorezistentné tablety, 40 mg/ml perorálna suspenzia a 300 mg gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu). Hneď, ako to stav pacienta dovoľí, sa odporúča prejsť na perorálne podávanie (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka podľa indikácie

Indikácia	Dávka a trvanie liečby (Pozri časť 5.2)
Liečba invazívnych aspergilóz (len pre dospelých)	Úvodná dávka 300 mg posakonazolu (300 mg koncentrát na infúzny roztok alebo tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, potom 300 mg (300 mg koncentrát na infúzny roztok alebo tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka tabliet sa môže užiť bez ohľadu na príjem potravy. Odporúčaná celková dĺžka liečby je 6-12 týždňov. Prechod medzi intravenóznym a perorálnym podaním je vhodný, ak je to klinicky indikované
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (IFI)/pacienti s IFI netolerujúci terapiu 1. línie	Dospelí: Nasycovacia dávka 300 mg Posaconazolu MSN dvakrát denne v prvý deň, potom 300 mg raz denne. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavení sa z imunosupresie a klinickej odpovedi. Pediatrickí pacienti vo veku od 2 do menej ako 18 rokov: Nasycovacia dávka 6 mg/kg (maximálne 300 mg) dvakrát denne v prvý deň, potom 6 mg/kg (maximálne 300 mg) jedenkrát denne. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavení sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	Dospelí: Nasycovacia dávka 300 mg Posaconazolu MSN dvakrát denne v prvý deň, potom 300 mg raz denne. Trvanie liečby závisí na zotavení z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s AML alebo MDS má profylaxia Posaconazolom MSN začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať 7 dní po tom, čo počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	Pediatrickí pacienti vo veku od 2 do menej ako 18 rokov: Nasycovacia dávka 6 mg/kg (maximálne 300 mg) dvakrát denne v prvý deň, potom 6 mg/kg (maximálne 300 mg) jedenkrát denne. Trvanie liečby závisí na zotavení z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má profylaxia posakonazolom začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať 7 dní po tom, čo počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm ³ .
---	--

Posakonazol sa má podávať cez centrálny žilový vstup vrátane centrálného venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra (PICC) pomalou intravenóznou infúziou počas približne 90 minút. Posaconazole MSN koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať ako bolus. Ak nie je dostupný centrálny venózne katéter, môže sa podať jedna infúzia cez periférny venózne katéter. Pri podávaní cez periférny venózne katéter sa má infúzia podávať približne 30 minút (pozri časti 4.8 a 6.6).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) sa očakáva výskyt akumulácie intravenózneho vehikula sodnej soli beta-cyklodextrín sulfobutyléteru (SBECD). U týchto pacientov sa majú použiť perorálne formy posakonazolu, pokiaľ posúdenie pomeru prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie infúzneho Posaconazolu MSN. U týchto pacientov sa majú pozorne sledovať hladiny kreatinínu v sére (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje o vplyve poškodenia pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenie plazmatickej expozície v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú, že je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Odporúča sa postupovať opatrne vzhľadom na možnosť vyššej plazmatickej expozície.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Posaconazol MSN koncentrát na infúzny roztok sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky kvôli predklinickým bezpečnostným rizikám (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Posaconazole MSN koncentrát na infúzny roztok je pred podaním potrebné zriediť (pozri časť 6.6). Posaconazol MSN sa má podávať cez centrálny žilový vstup vrátane centrálného venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra (PICC) pomalou intravenóznou (i.v.) infúziou počas približne 90 minút (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Posaconazole MSN koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať ako bolus.

Ak nie je dostupný centrálny venózne katéter, môže sa podať jedna infúzia cez periférny venózne katéter. Pri podávaní cez periférny venózne katéter sa má infúzia podávať približne 30 minút, aby sa znížila pravdepodobnosť reakcií v mieste podania infúzie (pozri časť 4.8).

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, čo vedie k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes* (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

Súbežné podávanie počas iniciačnej fázy a fázy titrácie dávky venetoklaxu u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

Neexistujú žiadne informácie týkajúce sa skríženej citlivosti medzi posakonazolom a inými azolovými antimykotikami. Pri predpisovaní Posaconazole MSN pacientom s precitlivosťou na iné azoly je potrebná opatrnosť.

Hepatálna toxicita

Počas liečby posakonazolom boli hlásené hepatálne reakcie (napr. zvýšenie ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubínu a/alebo klinická hepatitída). Zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene boli vo všeobecnosti po prerušení liečby reverzibilné a v niektorých prípadoch sa tieto testy normalizovali bez prerušenia liečby. Zriedkavo boli hlásené závažnejšie hepatálne reakcie s fatálnymi následkami.

Posakonazol sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti a možnosť, že plazmatické hladiny posakonazolu môžu byť u týchto pacientov vyššie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sledovanie pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek

Vzhľadom na variabilitu expozície je potrebné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek pozorne sledovať výskyt prielomových mykotických infekcií (pozri časti 4.2 a 5.2).

Monitorovanie funkcie pečene

Na začiatku a počas liečby posakonazolom sa majú vyhodnotiť testy pečeňových funkcií. Pacienti, u ktorých sa počas liečby Posaconazolom MSN objavia abnormálne hodnoty pečeňových testov, musia byť pravidelne sledovaní kvôli riziku vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Starostlivosť o pacienta by mala zahŕňať laboratórne zhodnotenie funkcie pečene (najmä testy funkcie pečene a bilirubínu).

Prerušenie liečby Posaconazole MSN sa má zvážiť, ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene.

Predĺženie QTc intervalu

Liečba niektorými azolmi sa spája s predĺžením QTc intervalu. Posaconazole MSN sa nesmie podávať s liekmi, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 a je známe, že predlžujú QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.5). Posaconazole MSN sa má podávať s opatrnosťou pacientom s pro-arytmickými stavmi, ako sú:

- Vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu
- Kardiomyopatia, najmä v prítomnosti srdcového zlyhania
- Sínusová bradykardia
- Existujúce symptomatické arytmie
- Súbežné užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval (iné ako tie, ktoré sú uvedené v časti 4.3).

Poruchy elektrolytov, najmä tie, ktoré zahŕňajú hladiny draslíka, horčíka alebo vápnika, sa majú monitorovať a podľa potreby korigovať pred a počas liečby posakonazolom.

U pacientov sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) po koncentrácii posakonazolu na

infúzny roztok 4-násobne zvýšené v porovnaní s podávaním perorálnej suspenzie. Nie je možné vylúčiť zvýšený účinok na QTc interval. Osobitná opatnosť sa odporúča v takých prípadoch, keď sa posakonazol podáva periférne, pretože odporúčaný čas infúzie 30 minút môže ďalej zvýšiť C_{max} .

Liekové interakcie

Posakonazol je inhibítor CYP3A4 a počas liečby inými liekmi, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa má používať len za špecifických okolností (pozri časť 4.5).

Midazolam a iné benzodiazepíny

Vzhľadom na riziko dlhotrvajúcej sedácie a možnej respiračnej depresie sa má súbežné podávanie posakonazolu s akýmkoľvek benzodiazepínom metabolizovaným CYP3A4 (napr. midazolam, triazolam, alprazolam) zväziť len vtedy, ak je to jednoznačne nevyhnutné. Má sa zväziť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom bolo spojené s neurotoxicitou a inými závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Vyhradiť azolové antimykotiká, vrátane posakonazolu, pre pacientov užívajúcich alkaloidy z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, ktorí nemajú žiadne alternatívne možnosti 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 rozpadu nádoru (TLS) a neutropénie (pozri časti 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny nájdete v SPC venetoklaxu.

Rifamycínové antibakteriálne látky (rifampicín, rifabutín), niektoré antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón) a efavirenz

Koncentrácie posakonazolu môžu byť v kombinácii s týmito látkami významne znížené; preto sa treba vyhnúť ich súbežnému užívaniu s posakonazolom, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri časť 4.5).

Plazmatická expozícia

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme intravenózneho koncentráту na infúzny roztok sú vo všeobecnosti vyššie ako koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej suspenzii posakonazolu.

Plazmatické koncentrácie posakonazolu sa po podaní posakonazolu môžu časom u niektorých pacientov zvýšiť (pozri časť 5.2).

Tromboembolické príhody

Tromboembolické príhody boli identifikované ako potenciálne riziko pri podávaní koncentráту posakonazolu na infúzny roztok, ale neboli pozorované v klinických štúdiách. V klinických štúdiách sa pozorovala tromboflebitída. Opatnosť je potrebná pri akomkoľvek prejave alebo príznaku tromboembolických príhod (pozri časti 4.8 a 5.3).

Posaconazole MSN obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 465 mg (20,2 mmol) sodíka na dávku, čo zodpovedá 23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelého.

Maximálna denná dávka tohto lieku je ekvivalentná 47 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Posaconazole MSN 300 mg koncentrát na infúzny roztok sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka.

Toto by sa malo brať do úvahy najmä u osôb na diéte s nízkym obsahom soli.

Posaconazole MSN obsahuje cyklodextríny (Beta-cyklodextrín sulfobutyléter, sodná soľ)

Tento liek obsahuje 6 680 mg cyklodextrínu na injekčnú liekovku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nasledujúce informácie boli odvodené z údajov o posakonazole vo forme perorálnej suspenzie alebo prvotnej tabletovej formy. Všetky liekové interakcie s perorálnou suspenziou posakonazolu, okrem tých, ktoré ovplyvňujú absorpciu posakonazolu (prostredníctvom žalúdočného pH a motility), sa považujú za relevantné aj pre koncentrát posakonazolu na infúzny roztok.

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol sa metabolizuje prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a je substrátom pre eflux sprostredkovaný p-glykoproteínom (P-gp) *in vitro*. Preto môžu inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) alebo induktory (napr. rifampicín, rifabutín, určité antikonvulzíva atď.) týchto ciest klirensu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie posakonazolu, v uvedenom poradí.

Rifabutín

Rifabutín (300 mg raz denne) znížil C_{max} (maximálna plazmatická koncentrácia) a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase) posakonazolu na 57 % a 51 %.

Súbežnému užívaniu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicínu) sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri tiež nižšie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg raz denne) znížil C_{max} posakonazolu o 45 % a AUC o 50 %. Súbežnému užívaniu posakonazolu a efavirensu sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinácia fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je potrebné súbežné podávanie, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli vzniku prielomových mykotických infekcií. Opakované podávanie dávky fosamprenaviru (700 mg dvakrát denne počas 10 dní) znížili C_{max} a AUC perorálnej suspenzie posakonazolu (200 mg jedenkrát denne 1. deň, 200 mg dvakrát denne 2. deň, potom 400 mg dvakrát denne 8 dní) o 21 % a 23 %. Účinok posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, keď sa s fosamprenavirom podáva ritonavir, nie je známy.

Fenytoín

Fenytoín (200 mg raz denne) znížil C_{max} posakonazolu o 41 % a AUC o 50 %. Súbežnému užívaniu posakonazolu a fenytoínu a podobných induktorov (napr. karbamazepín, fenobarbital, primidón) sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Vplyv posakonazolu na iné lieky

Posakonazol je silný inhibítor CYP3A4. Súbežné podávanie posakonazolu so substrátmi CYP3A4 môže viesť k veľkému zvýšeniu expozície substrátmi CYP3A4, čoho príkladom sú nižšie uvedené účinky na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Pri súbežnom podávaní posakonazolu so substrátmi CYP3A4 podávanými intravenózne sa odporúča opatrnosť a môže byť potrebné znížiť dávku substrátu CYP3A4. Ak sa posakonazol používa súbežne so substrátmi CYP3A4, ktoré sa podávajú perorálne a pri ktorých môže byť zvýšenie plazmatických koncentrácií spojené s neprijateľnými nežiaducimi reakciami, plazmatické koncentrácie substrátu CYP3A4 a/alebo nežiaduce reakcie sa majú dôkladne monitorovať a podľa potreby upraviť dávku .

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, čo vedie k predĺženiu QTc intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes* (pozri časť 4.3).

Námel'ové alkaloidy

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

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

Posakonazol môže podstatne zvýšiť plazmatické koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú metabolizované CYP3A4. Liečba týmito inhibítormi HMG-CoA reductázy sa má počas liečby posakonazolom prerušiť, pretože ich zvýšené hladiny sú spojené 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 bolo spojené so závažnými nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.4). Posakonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu *Vinca*, čo môže viesť k neurotoxícite a iným závažným nežiaducim reakciám. Preto vyhradte azolové antimykotiká, vrátane posakonazolu, tým pacientom dostávajúcim alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, ktorí nemajú žiadne alternatívne možnosti antimykotickej liečby.

Rifabutin

Po perorálnom podaní posakonazol zvýšil C_{max} rifabutínu o 31 % a AUC o 72 %. Súbežnému užívaniu posakonazolu a rifabutínu sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko (pozri tiež vyššie o účinku rifabutínu na plazmatické hladiny posakonazolu). Ak sa tieto lieky podávajú súbežne, odporúča sa starostlivé sledovanie celkového krvného obrazu a nežiaducich reakcií súvisiacich so zvýšenými hladinami rifabutínu (napríklad uveitída).

Sirolimus

Opakované podávanie perorálnej suspenzie posakonazolu (400 mg dvakrát denne počas 16 dní) zvýšilo C_{max} a AUC sirolimu (2 mg jednorazová dávka) v priemere 6,7-násobne a 8,9-násobne (rozsah 3,1 až 17,5-krát), v uvedenom poradí, u zdravých osôb. 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 usúdi, že súčasnému podávaniu sa nedá vyhnúť, potom sa odporúča výrazne znížiť dávku sirolimu v čase začatia liečby posakonazolom a veľmi často monitorovať najnižšie koncentrácie sirolimu v plnej krvi. Koncentrácie sirolimu sa majú merať na začiatku, počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, pričom dávky sirolimu sa podľa toho upravujú. Treba poznamenať, že vzťah medzi minimálnou koncentráciou sirolimu a AUC sa počas súbežného podávania s posakonazolom mení. Výsledkom je, že minimálne koncentrácie sirolimu, ktoré spadajú do zvyčajného terapeutického rozmedzia, môžu viesť k subterapeutickým hladinám. Preto je potrebné doceliť, aby sa minimálne koncentrácie sirolimu nachádzali v hornej časti zvyčajného terapeutického rozmedzia a je potrebné venovať zvýšenú pozornosť klinickým znakom a symptómom, laboratórnym parametrom a tkanivovým biopsiám.

Cyklosporín

U pacientov po transplantácii srdca na stabilných dávkach cyklosporínu zvyšovala perorálna suspenzia posakonazolu 200 mg raz denne koncentrácie cyklosporínu, čo si vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti boli hlásené prípady zvýšených hladín cyklosporínu, ktoré mali za následok závažné nežiaduce reakcie vrátane nefrotoxicity a jedného smrteľného prípadu leukoencefalopatie. Pri začatí liečby posakonazolom u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, sa má dávka cyklosporínu znížiť (napr. na približne tri štvrtiny súčasnej dávky). Potom sa majú počas súbežného podávania a po prerušení liečby posakonazolom starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi a podľa potreby sa má upraviť dávka cyklosporínu.

Takrolimus

Posakonazol zvýšil C_{max} a AUC takrolimu (jednorazová dávka 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti) o 121 % a 358 %. V štúdiách klinickej účinnosti boli hlásené klinicky významné interakcie vedúce k hospitalizácii a/alebo vysadeniu posakonazolu. Pri začatí liečby posakonazolom u pacientov, ktorí už dostávajú takrolimus, sa má dávka takrolimu znížiť (napr. na približne jednu tretinu súčasnej dávky). Potom sa majú počas súbežného podávania a po vysadení posakonazolu starostlivo monitorovať hladiny takrolimu v krvi a podľa potreby sa má upraviť dávka takrolimu.

Inhibitory HIV proteázy

Keďže inhibitory HIV proteázy sú substrátmi CYP3A4, očakáva sa, že posakonazol zvýši plazmatické hladiny týchto antiretrovirových látok. Po súbežnom podávaní perorálnej suspenzie posakonazolu (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní u zdravých osôb sa C_{max} a AUC atazanaviru zvýšili v priemere 2,6-krát a 3,7-krát (rozsah 1,2 až 26 -násobok). Po súbežnom podávaní perorálnej suspenzie posakonazolu (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonaviirom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní u zdravých osôb sa C_{max} a AUC atazanaviru zvýšili v priemere 1,5-krát a 2,5-krát (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonaviirom bolo spojené so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacej s antiretrovirovými liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4.

Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované CYP3A4

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi posakonazol vo forme perorálnej suspenzie (200 mg raz denne počas 10 dní) zvýšil expozíciu (AUC) intravenózneho midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V ďalšej štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi, opakované podávanie perorálnej suspenzie posakonazolu (200 mg dvakrát denne počas 7 dní) zvýšilo C_{max} a AUC intravenózneho midazolamu (0,4 mg jednorazová dávka) v priemere 1,3- a 4,6-násobne (rozsah 1,7 až 6,4-násobok). Perorálna suspenzia posakonazolu 400 mg dvakrát denne počas 7 dní zvýšila C_{max} a AUC intravenózneho midazolamu 1,6-násobne a 6,2-násobne (rozsah 1,6 až 7,6-násobok). Obe dávky posakonazolu zvýšili C_{max} a AUC perorálneho midazolamu (2 mg jednorazová perorálna dávka) 2,2-násobne a 4,5-násobne. Okrem toho perorálna suspenzia posakonazolu (200 mg alebo 400 mg) počas súbežného podávania predĺžila priemerný terminálny polčas midazolamu z približne 3-4 hodín na 8-10 hodín. Kvôli riziku dlhotrvajúcej sedácie 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 (napríklad 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 bolo spojené so zvýšením hladín digoxínu. Preto môže posakonazol zvýšiť plazmatickú koncentráciu digoxínu a hladiny digoxínu je potrebné monitorovať pri začatí alebo ukončení liečby posakonazolom.

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrácie glukózy sa u niektorých zdravých dobrovoľníkov znížili, keď sa glipizid podával súčasne s posakonazolom. U diabetických pacientov sa odporúča monitorovanie koncentrácií glukózy.

Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín

Keďže ATRA sa metabolizuje pečeňovými enzýmami CYP450, najmä CYP3A4, súbežné podávanie s posakonazolom, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, môže viesť k zvýšenej expozícii tretinoínu, čo má za následok zvýšenú toxicitu (najmä hyperkalcémiu). Počas liečby posakonazolom a počas nasledujúcich dní po liečbe sa majú monitorovať hladiny vápnika v sére a v prípade potreby sa má zvážiť vhodná úprava dávky tretinoínu.

Venetoklax

V porovnaní s venetoklaxom 400 mg podávaným samostatne, 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 na 1,6-násobok a 1,9-násobok a AUC na 1,9-násobok a 2,4-násobok (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pozrite si SPC venetoklaxu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Posaconazole MSN u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Neodporúča sa používať Posaconazole MSN u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Posaconazole MSN sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jednoznačne nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Posakonazol sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Vylučovanie posakonazolu do ľudského materského mlieka sa neskúmalo. Na začiatku liečby posakonazolom sa musí dojčenie ukončiť.

Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach do 180 mg/kg (2,8-násobok expozície dosiahnutej po 300 mg intravenózne dávke u ľudí) alebo samíc potkanov pri dávke do 45 mg/kg (3,4-násobok expozície dosiahnutej po 300 mg intravenózne dávke u ľudí). Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s hodnotením vplyvu posakonazolu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže pri užívaní posakonazolu boli hlásené určité nežiaduce reakcie (napr. závraty, ospalosť atď.), ktoré môžu potenciálne ovplyvniť vedenie vozidla/obsluhu strojov, je potrebná opatrnosť

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti pochádzajú najmä zo štúdií s perorálnou suspenziou.

Bezpečnosť perorálnej suspenzie posakonazolu bola hodnotená 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.

Koncentrát posakonazolu na infúzny roztok

Bezpečnosť koncentráту posakonazolu na infúzny roztok sa hodnotila u 72 zdravých dobrovoľníkov a 268 pacientov zaradených do klinickej štúdie antimykotickej profylaxie.

Bezpečnosť koncentráту posakonazolu na infúzny roztok a tablety posakonazolu sa hodnotila u 288 pacientov zaradených do klinickej štúdie aspergilózy, z ktorých 161 pacientov dostávalo infúzny koncentrát a 127 pacientov dostávalo tabletovú formu.

Koncentrát posakonazolu na infúzny roztok sa skúmal u pacientov s AML a MDS a u pacientov po HSCT s GVHD alebo s rizikom vzniku GVHD. Maximálne trvanie expozície koncentrátu na infúzny roztok bolo kratšie ako pri perorálnej suspenzii. Plazmatická expozícia dosiahnutá pri infúznom roztoku bola vyššia ako pri perorálnej suspenzii.

V počiatkových štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi bolo podanie jednorazovej dávky posakonazolu infúziou počas 30 minút cez periférny venózne katéter spojené s 12 % výskytom reakcií v mieste podania infúzie (4 % výskyt tromboflebitídy). Viacnásobné dávky posakonazolu podané cez periférny venózne katéter boli spojené s tromboflebitídou (60 % výskyt). Preto sa v nasledujúcich štúdiách posakonazol podával cez centrálny venózne katéter. Ak centrálny venózne katéter nebol ľahko dostupný, pacienti mohli dostať jednu infúziu počas

30 minút cez periférny venózný katéter. Čas periférnej infúzie dlhší ako 30 minút vedie k vyššiemu výskytu reakcií v mieste infúzie a tromboflebitídy.

Bezpečnosť koncentráту posakonazolu na infúzny roztok bola hodnotená u 268 pacientov v klinických štúdiách. Pacienti boli zaradení do nekomparatívnej farmakokinetickej štúdie a štúdie bezpečnosti koncentrátu posakonazolu na infúzny roztok, keď sa podával ako antimykotická profylaxia (štúdia 5 520). Jedenásť pacientov dostalo jednu dávku 200 mg koncentrátu posakonazolu na infúzny roztok, 21 pacientov dostávalo dennú dávku 200 mg počas mediánu 14 dní a 237 pacientov dostávalo dennú dávku 300 mg počas mediánu 9 dní. Nie sú dostupné žiadne údaje o bezpečnosti pre podávanie > 28 dní. Údaje o bezpečnosti u starších pacientov sú obmedzené.

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou (>25 %) s nástupom počas intravenózneho podávania posakonazolu pri dávkovaní 300 mg jedenkrát denne bola hnačka (32 %).

Najčastejšou nežiaducou reakciou (>1 %), ktorá viedla k prerušeniu podávania infúzneho koncentrátu posakonazolu 300 mg raz denne, bola AML (1 %).

Bezpečnosť tabliet posakonazolu a koncentrátu na infúzny roztok sa skúmala aj v kontrolovanej štúdii liečby invazívnej aspergilózy. Maximálne trvanie liečby invazívnej aspergilózy bolo podobné ako pri záchranej liečbe perorálnou suspenziou a bolo dlhšie ako pri profylaxii tabletami alebo koncentrátom na infúzny roztok.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a vo forme koncentrátu na infúzny roztok

Bezpečnosť posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentrátu na infúzny roztok sa hodnotila u 115 pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov na profylaktické použitie. Imunokompromitovaní pediatrickí pacienti so známou alebo očakávanou neutropéniou boli vystavení posakonazolu v dávkach 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg alebo 6 mg/kg.

Hlásené nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti v súlade s tými, ktoré sa očakávali u pediatrickej onkologickej populácie podstupujúcej liečbu malignít alebo s bezpečnostným profilom posakonazolu u dospelých.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (>2 %) počas liečby boli zvýšenie alanínaminotransferázy (2,6 %), zvýšenie aspartátaminotransferázy (3,5 %) a vyrážka (2,6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	neutropénia
Menej časté	trombocytopenia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny
Zriedkavé	hemolyticko- uremický syndróm, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenia, koagulopatia, krvácanie
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	alergická reakcia
Zriedkavé	precitlivenosť
Poruchy endokrinného systému	

Zriedkavé	nedostatočnosť 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, stavy zmätenosti, poruchy spánku
Zriedkavé	psychotická porucha, depresia
Poruchy nervového systému	
Časté	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia
Menej časté	krče, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, nespavosť
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	<i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zlyhanie, srdcové zlyhanie, infarkt myokardu
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia
Menej časté	hypotenzia, tromboflebitída, vaskulitída
Zriedkavé	pľúcna embólia, hlboká žilová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	kašeľ, epistaxa, čkanie, upchatý nos, pleuritická bolesť, tachypnoe
Zriedkavé	pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea
Časté	vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, plynatosť, zápcha, anorektálny diskomfort
Menej časté	pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, epigastrický diskomfort, eruktácia, gastroezofágový reflux, edém úst
Zriedkavé	gastrointestinálne krvácanie, ileus
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté	zvýšené hodnoty pečeňových testov (zvýšené ALT, zvýšené AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, GMT zvýšený)
Menej časté	hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltacka, hepatomegália, cholestáza, hepatotoxicita, abnormálna funkcia pečene
Zriedkavé	zlyhanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka, svrbenie
Menej časté	ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petechie
Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	bolesť chrbta, bolesť krku, bolesť pohybového aparátu, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	
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 prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	pyrexia (horúčka), asténia, únava
Menej časté	edém, bolesť, triaška, malátnosť, nepríjemný pocit na hrudníku, lieková intolerancia, nervozita, bolesť v mieste infúzie, flebitída v mieste infúzie, trombóza v mieste infúzie, zápal sliznice edém jazyka, edém tváre
Vyšetovania	
Menej časté	zmenené hladiny liekov, znížená hladina fosforu v krvi, abnormálne röntgenové vyšetrenie hrudníka

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

§ Pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas sledovania po uvedení lieku na trh bolo hlásené 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

Nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním koncentrátom posakonazolu na infúzny roztok.

Počas klinických štúdií sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne odlišné nežiaduce reakcie od tých, ktoré boli hlásené u pacientov pri nižších dávkach. Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta, ktorý užíval posakonazol perorálnu suspenziu 1 200 mg dvakrát denne počas 3 dní. Skúšajúci nezaznamenal 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 základný krok v biosyntéze ergosterolu

Mikrobiológia

Posakonazol sa *in vitro* ukázal ako 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 *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje sú však v súčasnosti príliš obmedzené na posúdenie účinnosti posakonazolu proti týmto pôvodcom.

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

Rezistencia

Boli identifikované klinické izoláty so zníženou citlivosťou na posakonazol. Základným mechanizmom rezistencie je získanie substitúcií v cieľovom proteíne, CYP51.

Epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) pre *Aspergillus* spp.

Hodnoty ECOFF pre posakonazol, ktoré odlišujú populáciu divokého typu od izolátov so získanou rezistenciou, boli stanovené metodikou EUCAST.

Hodnoty EUCAST ECOFF:

- *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 nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre *Aspergillus* spp. Hodnoty ECOFF sa nezhodujú s klinickými hraničnými hodnotami.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty EUCAST MIC pre posakonazol [citlivý (S); rezistentný (R)]:

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

V súčasnosti nie je dostatok údajov na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre iné druhy *Candida*.

Kombinácia s inými antimykotickými látkami

Použitie kombinovaných antimykotických terapií by nemalo znížiť účinnosť posakonazolu ani iných terapií; v súčasnosti však neexistuje žiadny klinický dôkaz, že kombinovaná liečba poskytne zvýšený prínos.

Klinické skúsenosti

Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok

Štúdia 5 520 bola nekomparatívna multicentrová štúdia vykonaná na vyhodnotenie farmakokinetických vlastností, bezpečnosti a znášanlivosti koncentráту posakonazolu na infúzny roztok.

Do štúdie 5 520 bolo zaradených celkovo 279 osôb, vrátane 268, ktorí dostávali aspoň jednu dávku koncentráту posakonazolu na infúzny roztok. Kohorta 0 bola navrhnutá na vyhodnotenie znášanlivosti jednorazovej dávky koncentráту posakonazolu na infúzny roztok, keď sa podáva cez centrálny žilový vstup.

Populácia osôb pre kohorty 1 a 2 zahŕňala osoby s AML alebo MDS, ktoré nedávno podstúpili chemoterapiu a vyvinula sa u nich významná neutropénia alebo sa predpokladal jej vznik. V kohortách 1 a 2 boli hodnotené dve rôzne dávkovacie skupiny: 200 mg dvakrát denne v 1. deň, potom 200 mg jedenkrát denne (1. kohorta) a 300 mg dvakrát denne v 1. deň, po čom nasledovalo 300 mg jedenkrát denne (kohorta 2).

Predmetná populácia v kohorte 3 zahŕňala: 1) pacientov s AML alebo MDS, ktorí nedávno podstúpili chemoterapiu a vyvinula sa u nich významná neutropénia alebo sa u nich predpokladalo, že sa u nich rozvinie, alebo 2) pacienti, ktorí podstúpili HSCT a dostávali imunosupresívnu liečbu na prevenciu alebo liečbu GVHD. Tieto typy pacientov sa predtým skúmali v pívotnej kontrolovanej štúdií s perorálnou suspenziou posakonazolu. Na základe výsledkov farmakokinetiky a bezpečnosti kohorty 1 a 2 dostávali všetci osoby v kohorte 3 300 mg dvakrát denne v 1. deň, po čom nasledovalo 300 mg jedenkrát denne.

Celková populácia osôb mala priemerný vek 51 rokov (rozmedzie = 18-82 rokov), 95 % boli belosi, hlavné etnikum nebolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu (92 %) a 55 % boli muži. V štúdií sa liečilo 155 (65 %) osôb s AML alebo MDS a 82 (35 %) osôb s HSCT, ako primárnym ochorením pri vstupe do štúdie.

Sériové farmakokinetické vzorky sa odobrali v deň 1 a v rovnovážnom stave v deň 14 pre všetky osoby z kohorty 1 a 2 a v deň 10 pre podskupinu osôb z kohorty 3. Táto sériová farmakokinetická analýza preukázala, že 94 % osôb liečených dávkou 300 mg raz denne dosiahlo C_{av} v rovnovážnom stave medzi 500 – 2 500 ng/ml [C_{av} bola priemerná koncentrácia posakonazolu v rovnovážnom stave, vypočítaná ako AUC/dávkovací interval (24 hodiny)]. Táto expozícia bola zvolená na základe farmakokinetických/farmakodynamických úvah pri perorálnej suspenzii posakonazolu. Osoby, ktoré dostávali 300 mg jedenkrát denne, dosiahli priemernú C_{av} v rovnovážnom stave 1 500 ng/ml.

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

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu pri liečbe pacientov s invazívnou aspergilózou sa hodnotila v dvojito zaslepenej kontrolovanej štúdií (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 tabletou podávanou v dávke 300 mg denne (QD) (dvakrát denne (BID) v deň 1). Pacienti v porovnávacej skupine boli liečení vorikonazolom (n=287) podávaným i.v. v dávke 6 mg/kg BID deň 1, po ktorej nasledovali 4 mg/kg BID vorikonazolu (intravenózne), alebo perorálne v dávke 300 mg BID deň 1, po ktorom nasledoval 200 mg BID. 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 vorikonazol. Populácia celého analyzovaného súboru (FAS) je podskupinou všetkých osôb v rámci populácie ITT, ktorí boli nezávislým posúdením klasifikovaní ako pacienti s preukázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou: 163 osôb pre posakonazol a 171 osôb pre vorikonazol. Mortalita zo všetkých príčin a celková klinická odpoveď v týchto dvoch populáciách sú uvedené v tabuľke 3 a 4, v tomto poradí

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

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

*Upravený rozdiel v liečbe na základe Miettinenovej a Nurminenovej metódy stratifikovaný podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivý výsledok) pomocou Cochran-Mantel-Haenszelovej schémy štatistického váženía.

Tabuľka 4. Štúdia 1 liečby invazívnej aspergilózy posakonazolom: celková klinická odpoveď v 6.

týždni a 12. týždni v populácii FAS

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdiel * (95% CI)
	N	Úspech (%)	N	Úspech (%)	
Celková klinická odpoveď vo FAS v 6 týždňoch	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpoveď vo FAS v 12 týždňoch	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 úplnou odpoveďou
Upravený rozdiel v liečbe na základe Miettinenovej a Nurminenovej metódy stratifikovaný podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivý výsledok) pomocou Cochran-Mantel-Haenszelovej schémy štatistického váženia.

Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu a koncentráta na infúzny roztok

Farmakokinetika a bezpečnosť koncentráta posakonazolu na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu sa hodnotili u 115 pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov v nerandomizovanej, multicentrovej, otvorenej štúdií so sekvenčnou eskaláciou dávky (Štúdia 097). Imunokompromitovaní pediatrickí pacienti so známou alebo očakávanou neutropéniou boli vystavení posakonazolu v dávkach 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg alebo 6,0 mg/kg denne (BID v deň 1). Všetkých 115 osôb spočiatku dostávalo koncentrát posakonazolu na infúzny roztok počas najmenej 7 dní a 63 osôb prešlo na gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu. Priemerná celková dĺžka liečby (koncentrát posakonazolu na infúzny roztok a gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu) u všetkých liečených osôb bola 20,6 dňa (pozri časť 5.2).

Súhrn štúdií s perorálnou suspenziou posakonazolu

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnom skúšaní záchranej liečby 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 v externej kontrolnej skupine získanými z retrospektívneho preskúmania lekárskeho záznamov. Externá kontrolná skupina zahŕňala 86 pacientov liečených dostupnou terapiou (ako je uvedené vyššie) väčšinou v rovnakom čase a na rovnakých miestach ako pacienti liečení posakonazolom. Väčšina prípadov aspergilózy bola považovaná za refraktérnu na predchádzajúcu liečbu v skupine s posakonazolom (88 %) aj v externej kontrolnej skupine (79 %).

Ako je uvedené v tabuľke 5, úspešná odpoveď (úplné alebo čiastočné vymiznutie) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Nešlo však o prospektívnu, randomizovanú, kontrolovanú štúdiu, a preto je potrebné na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou nazerat' opatrne.

Tabuľka 5. Celková účinnosť perorálnej suspenzie posakonazolu na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol perorálna suspenzia	Externá kontrolná skupina
Celková odozva	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspešnosť podľa druhu Všetky mykologicky potvrdené <i>Aspergillus</i> spp. ¹		
<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 %)
	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)

<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)
-----------------	-----	--------	-----	--------

¹ Zahŕňa ďalšie menej bežné druhy alebo neznáme druhy

Druhy Fusarium

11 z 24 pacientov, ktorí mali dokázanú alebo pravdepodobnú fuzariózu, bolo úspešne liečených perorálnou suspenziou posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach počas mediánu 124 dní až do 212 dní. Spomedzi osemnástich pacientov, ktorí netolerovali liečbu, alebo mali infekcie refraktérne na amfotericín B alebo itrakonazol, bolo sedem pacientov klasifikovaných ako odpovedajúcich na liečbu.

Chromoblastomykóza/mycetóm

9 z 11 pacientov bolo úspešne liečených perorálnou suspenziou posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach počas mediánu 268 dní až do 377 dní. Päť z týchto pacientov malo chromoblastomykózu spôsobenú *Fonsecaea pedrosoi* a 4 mali mycetóm, väčšinou spôsobený druhmi *Madurella*.

Kokcidiodomykóza

11 zo 16 pacientov bolo úspešne liečených (na konci liečby úplné alebo čiastočné vymiznutie prejavov a príznakov prítomných na začiatku liečby) perorálnou suspenziou posakonazolu 800 mg/deň v rozdelených dávkach počas mediánu 296 dní až do 460 dní.

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

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

Štúdia 316 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia perorálnej suspenzie posakonazolu (200 mg trikrát denne) v porovnaní s kapsulami flukonazolu (400 mg raz denne) u príjemcov alogénneho transplantátu hematopoetických kmeňových buniek s reakciou štepu proti hostiteľovi (GVHD). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol výskyt preukázaných/pravdepodobných IFI 16 týždňov po randomizácii, ako to určila nezávislá, zaslepená externá odborná komisia. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol výskyt preukázaných/pravdepodobných IFI počas obdobia liečby (od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku + 7 dní). Väčšina (377/600, [63 %]) zahrnutých pacientov mala akútnu GVHD stupňa 2 alebo 3 alebo chronickú rozsiahlu (195/600, [32,5 %]) GVHD na začiatku štúdie. Priemerná dĺžka liečby bola 80 dní pre posakonazol a 77 dní pre flukonazol.

Štúdia 1 899 bola randomizovaná, pre hodnotiteľa zaslepená štúdia perorálnej suspenzie posakonazolu (200 mg trikrát denne) v porovnaní so suspenziou flukonazolu (400 mg jedenkrát denne) alebo s perorálnym roztokom itrakonazolu (200 mg dvakrát denne) u neutropenických pacientov, ktorí dostávali cytotoxickú chemoterapiu na liečbu akútnej myeloblastovej leukémie alebo myelodysplastických syndrémov. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol výskyt preukázaných/pravdepodobných IFI, ako to určila nezávislá, zaslepená externá odborná komisia počas obdobia liečby. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol výskyt preukázaných/pravdepodobných IFI 100 dní po randomizácii. Novodiagnostikovaná akútna myeloblastová leukémia bola najčastejším základným ochorením (435/602, [72 %]). Priemerná dĺžka liečby bola 29 dní pre posakonazol a 25 dní pre flukonazol/itrakonazol.

V oboch štúdiách profylaxie bola aspergilóza najčastejšou prielomovou infekciou. Pozri tabuľku 4 a 5 pre výsledky z oboch štúdií. U pacientov užívajúcich ako profylaxiu posakonazol bolo v porovnaní s kontrolnými pacientmi menej prielomových infekcií spôsobených druhom *Aspergillus*.

Tabuľka 6. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol perorálna suspenzia	Kontrola ^a	Hodnota p
Podiel (%) pacientov s preukázanými/pravdepodobnými 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
Pevné časové 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 štúdií 1 899 to bolo obdobie od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bolo obdobie od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bolo obdobie od randomizácie do 100 dní po randomizácii; v štúdií 316 to bolo obdobie od východiskového dňa do 111 dní po východiskovom stave.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

Tabuľka 7. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

Štúdia	Posakonazol perorálna suspenzia	Kontrola ^a
Podiel (%) pacientov s preukázanou/predpokladanou aspergilózou		
Obdobie počas liečby^b		
1 899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Pevné časové 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 štúdií 1 899 to bolo obdobie od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdií 316 to bolo obdobie od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.

c: V štúdií 1 899 to bolo obdobie od randomizácie do 100 dní po randomizácii; v štúdií 316 to bolo obdobie od východiskového dňa do 111 dní po východiskovom stave.

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

V štúdií 1 899 bol pozorovaný významný pokles mortality zo všetkých príčin v prospech posakonazolu [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Na základe Kaplan-Meierových odhadov bola pravdepodobnosť prežívania do 100. dňa od randomizácie významne vyššia u pacientov liečených posakonazolom; toto zlepšenie prežívania bolo preukázané, keď analýza vzala do úvahy všetky príčiny smrti (p= 0,0354) a tiež úmrtia súvisiace s IFI (p = 0,0209).

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

Pediatrická populácia

S koncentrátom posakonazolu na infúzny roztok sú u pediatrických pacientov obmedzené skúsenosti.

V štúdií liečby invazívnej aspergilózy boli traja pacienti vo veku 14 – 17 rokov liečení koncentrátom posakonazolu na infúzny roztok a tabletou 300 mg/deň (BID v deň 1 a potom QD).

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu (posakonazol vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu; posakonazol koncentrát na infúzny roztok) bola stanovená u pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov. Použitie posakonazolu u týchto vekových skupín je podporené dôkazmi z adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdií posakonazolu u dospelých a farmakokinetickými a bezpečnostnými údajmi z pediatrických štúdií (pozri časť 5.2). V pediatrických štúdiách neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály spojené s používaním posakonazolu u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu nebola u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Hodnotenie elektrokardiogramu

Pred podávaním a v priebehu podávania perorálnej suspenzie posakonazolu (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) bolo odobraných viacero časovo zosúladených EKG v priebehu 12 hodín od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien vo veku 18 až 85 rokov. Neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v priemernom QTc intervale (Fridericia) oproti východiskovým meraniam.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický / farmakodynamický vzťah

Bola pozorovaná korelácia medzi celkovou expozíciou lieku v pomere s MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkom. Kritický pomer pre osoby s infekciou spôsobenou druhmi *Aspergillus* bol ~200. Je zvlášť dôležité pokúsiť sa zaistiť dosiahnutie maximálnych plazmatických hladín u pacientov infikovaných *Aspergillus* spp. (pozri časti 4.2 a 5.2 o odporúčaných dávkovacích režimoch).

Distribúcia

Po podaní 300 mg koncentráту posakonazolu na infúzny roztok počas 90 minút bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia na konci infúzie 3 280 ng/ml (74 % CV). Posakonazol vykazuje farmakokinetiku úmernú dávke po jednorazovom a opakovanom podaní v rozmedzí terapeutických dávok (200-300 mg). Posakonazol má distribučný objem 261 l, čo poukazuje na extravaskulárnu distribúciu.

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

Biotransformácia

Posakonazol nemá žiadne významné cirkulujúce metabolity. Z cirkulujúcich metabolitov tvoria väčšinu glukuronidové konjugáty posakonazolu, pričom boli pozorované iba malé množstvá oxidačných (sprostredkovaných CYP450) metabolitov. Metabolity vylučované močom a stolicou tvoria približne 17 % podanej rádioaktívne značenej dávky perorálnej suspenzie posakonazolu.

Eliminácia

Posakonazol sa po podaní 300 mg koncentráту posakonazolu na infúzny roztok pomaly eliminuje s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 27 hodín a priemerným klírensom 7,3 l/hod. Po podaní ^{14}C -posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa rádioaktívne značená látka zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola materská látka (66 % rádioaktívne značenej dávky). Renálny klírens je vedľajšia eliminačná cesta, pričom 14 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúči močom (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Plazmatické koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu do 6. dňa pri dávke 300 mg (raz denne po nasycovacej dávke dvakrát denne v 1. deň).

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní jednorazovej dávky koncentrátu na infúzny roztok posakonazolu v rozsahu 50 – 200 mg sa zvýšili viac ako úmerne dávke; na porovnanie, na dávke závislé zvýšenia boli pozorované v rozsahu 200-300 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe populačného farmakokinetického modelu hodnotiaceho farmakokinetiku posakonazolu boli u pacientov, ktorým sa podával koncentrát posakonazolu na infúzny roztok alebo tablety 300 mg raz denne po dávke BID v 1. deň na liečbu invazívnej aspergilózy a profylaxiu invazívnych mykotických infekcií, predikované koncentrácie posakonazolu v rovnovážnom stave.

Tabuľka 8. Populačný predpokladaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrácií posakonazolu v rovnovážnom stave u pacientov po podaní koncentrátu posakonazolu

na infúzny roztok alebo tabliet 300 mg QD (BID v deň 1)

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.

Deti (< 18 rokov)

K dispozícii sú obmedzené (n=3) pediatrické skúsenosti s koncentrátom posakonazolu na infúzny roztok (pozri časti 4.2 a 5.3).

Priemerné farmakokinetické parametre po viacnásobnom podaní posakonazolu vo forme koncentráту posakonazolu na infúzny roztok a vo forme gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu u neutropenických pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov sú uvedené v tabuľke 9. Pacienti boli zaradení do 2 vekových skupín a dostávali koncentrát posakonazolu na infúzny roztok a posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu v dávkach 6 mg/kg (maximálne 300 mg) jedenkrát denne (dvakrát denne v 1. deň) (pozri časť 5.1).

Tabuľka 9. Súhrn geometrického priemeru farmakokinetických parametrov v rovnovážnom stave (% geometrického CV) po viacnásobnom podaní posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok a gastrorezistentného prášku a vehikula na perorálnu suspenziu 6 mg/kg u pediatrických pacientov s neutropéniou alebo očakávanou neutropéniou

Veková skupina	Typ dávky	N	AUC _{0-24 hodín} (ng·h/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (h)	CL/F‡ (l/h)
2 do <7 rokov	IV	17	31 100 (48,9)	1 300 (48,9)	3 060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1 510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
7 do 17 rokov	IV	24	44 200 (41,5)	1 840 (41,5)	3 340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1 040 (184,3)	1 370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

IV = koncentrát posakonazolu na infúzny roztok; PFS = posakonazol gastrorezistentný prášok a vehikulum na perorálnu suspenziu; AUC_{0-24 hodín} = plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času od času nula do 24 hodín; C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia; C_{min} = minimálna pozorovaná plazmatická koncentrácia; T_{max} = čas do maximálnej pozorovanej koncentrácie; CL /F = zdanlivý celkový telesný klírens

* C_{av} = časovo spriemerované koncentrácie (t.j. AUC_{0-24 hodín}/24 hodín)

† Medián (minimum-maximum)

‡ Klírens (CL pre IV a CL/F pre PFS)

Na základe populačného farmakokinetického modelu, ktorý hodnotí farmakokinetiku posakonazolu a predpovedá expozície u pediatrických pacientov, sa dosiahne cieľová expozícia v podobe

priemernej koncentrácii posakonazolu v rovnovážnom stave (C_{av}) približne 1 200 ng/ml a $C_{av} \geq 500$ ng/ml u približne 90 % pacientov s odporúčanou dávkou koncentráту posakonazolu na infúzny roztok a gastrorezistentným práškom a vehikulom na perorálnu suspenziu. Simulácie využívajúce populačný farmakokinetický model predpovedajú $C_{av} \geq 500$ ng/ml u 90 % pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 40 kg po podaní dávky gastrorezistentných tabliet posakonazolu určenej pre dospelých (300 mg dvakrát denne v 1. deň a 300 mg raz denne počnúc dňom 2).

Populačná farmakokinetická analýza posakonazolu u pediatrických pacientov naznačuje, že vek, pohlavie, porucha funkcie obličiek a etnická príslušnosť nemajú žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku posakonazolu.

Pohlavie

Farmakokinetika koncentráту posakonazolu na infúzny roztok je u mužov a žien porovnateľná.

Staršia populácia

Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti medzi geriatrickými pacientmi a mladšími pacientmi.

Populačný farmakokinetický model koncentráту posakonazolu na infúzny roztok a tabliet naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s vekom. C_{av} posakonazolu je vo všeobecnosti porovnateľná medzi mladými a staršími pacientmi (vo veku ≥ 65 rokov); avšak C_{av} je zvýšená o 11 % u osôb v pokročilom veku (≥ 80 rokov). Odporúča sa preto pozorne sledovať nežiaduce účinky u osôb v pokročilom veku (≥ 80 rokov).

Farmakokinetika koncentráту posakonazolu na infúzny roztok je porovnateľná u mladých osôb starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov).

Farmakokinetické rozdiely založené na veku sa nepovažujú za klinicky významné; preto nie je potrebná úprava dávky.

Rasa

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o koncentrácii posakonazolu na infúzny roztok medzi rôznymi rasami.

Došlo k miernemu poklesu (16 %) AUC a C_{max} perorálnej suspenzie posakonazolu u černochovo v porovnaní s belochmi. Bezpečnostný profil posakonazolu medzi černochovo a belochmi bol však podobný.

Hmotnosť

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

Odporúča sa preto pozorne sledovať výskyt prielomových mykotických infekcií u pacientov s hmotnosťou viac ako 120 kg.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej dávky perorálnej suspenzie posakonazolu sa nepozoroval žiadny vplyv mierne a stredne závažnej 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [> 96 % CV (variačný koeficient)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [< 40 % CV]. 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. Vzhľadom na variabilitu expozície je potrebné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek pozorne sledovať výskyt prielomových mykotických infekcií (pozri časť 4.2).

Podobné odporúčania sa vzťahujú na koncentrát posakonazolu na infúzny roztok; špecifická štúdia však s koncentrátom posakonazolu na infúzny roztok nebola vykonaná.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie pacientom s miernou (Child-Pugh trieda A), stredne závažnou (Child-Pugh trieda B) alebo závažnou (Child-Pugh trieda C) poruchou funkcie pečene (skupiny po 6 osôb), bol priemer AUC 1,3 až 1,6-krát vyšší v porovnaní s hodnotou u zodpovedajúcich kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene. Neviazané koncentrácie neboli stanovené a nemožno vylúčiť, že expozícia neviazanému posakonazolu je väčšia ako pozorované 60 % zvýšenie celkovej AUC. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) sa v príslušných skupinách predĺžil z približne 27 hodín na ~43 hodín. U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, ale odporúča sa opatrnosť vzhľadom na možnosť vyššej plazmatickej expozície.

Podobné odporúčania platia pre koncentrát posakonazolu na infúzny roztok; špecifická štúdia však s koncentrátom posakonazolu na infúzny roztok nebola vykonaná

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách sa po opakovanom podávaní posakonazolu pozorovali v štúdiách toxicity účinky súvisiace s inhibíciou syntézy steroidných hormónov. Supresívne účinky na funkciu nadobličiek sa pozorovali v štúdiách toxicity na potkanoch a psoch pri expozíciách rovnakých alebo vyšších ako sú tie, ktoré sa dosiahli pri terapeutických dávkach u ľudí.

Neurónová fosfolipidóza sa vyskytla u psov, ktorým sa podávala ≥ 3 mesiace dávka vedúca k nižším systémovým expozíciám, než aké sa dosiahli pri terapeutických dávkach u ľudí. Toto zistenie nebolo pozorované u opíc, ktorým sa podával posakonazol počas jedného roka. V dvanásť-mesačných štúdiách neurotoxicity u psov a opíc sa nepozorovali žiadne funkčné účinky na centrálny alebo periférny nervový systém pri systémových expozíciách vyšších ako sú tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutických dávkach.

V 2-ročnej štúdii na potkanoch sa pozorovala pľúcna fosfolipidóza vedúca k dilatácii a obštrukcii alveol. Tieto zistenia nemusia nevyhnutne svedčiť o možnosti funkčných zmien u ľudí.

Vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8,9-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté pri terapeutických dávkach u ľudí po podaní 300 mg intravenózneho infúzie, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Echokardiografia neodhalila žiadne náznaky srdcovej dekompenzácie vo farmakologickej štúdii bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémovej expozícii 2,2-krát vyššej, ako sa dosahuje terapeuticky. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) bol pozorovaný u potkanov a opíc pri systémových expozíciách 2,2-krát a 8,9-krát vyšších, v uvedenom poradí, ako sú tie, ktoré sa dosiahli pri terapeutických dávkach u ľudí.

V 1-mesačnej štúdii s opakovaným podávaním u opíc sa pozoroval výskyt trombu/embólií v pľúcach nezávislý od dávky. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

Štúdie reprodukcie, peri- a postnatálneho vývinu sa uskutočnili na potkanoch. Pri expozíciách nižších, ako sa dosahujú pri terapeutických dávkach u ľudí, posakonazol spôsobil zmeny a malformácie skeletu, dystókiu, predĺženie gestácie, zníženú priemernú veľkosť vrhu a postnatálnu životaschopnosť. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších ako pri terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za následok účinku na steroidogézu súvisiaceho s liečbou.

Posakonazol nebol genotoxický v štúdiách *in vitro* a *in vivo*. Štúdie karcinogenity neodhalili

osobitné riziká pre ľudí.

V predklinickej štúdii s intravenóznym podávaním posakonazolu veľmi mladým psom (posakonazol podávaný vo veku od 2 do 8 týždňov) sa u liečených zvierat pozoroval zvýšený výskyt zväčšenia mozgových komôr v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami. V období 5 mesiacov po ukončení liečby sa nepozoroval žiadny rozdiel vo výskyte zväčšenia mozgovej komory medzi kontrolnými a liečenými zvieratami. U psov s týmto nálezom sa nevyskytli žiadne neurologické, behaviorálne alebo vývojové abnormality a podobný nález na mozgu sa nepozoroval ani 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 INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Beta-cyklodextrín sulfobutyléter, sodná soľ (SBECD)
Edetát disodný
Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Posakonazol sa nesmie riediť:

Laktátovým Ringerovým roztokom
5 % glukózou s laktátovým Ringerovým roztokom
4,2 % hydrogénuhličitanom sodným

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po zriedení ihneď použiť, pokiaľ spôsob riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote 2°C – 8°C.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I, 20 ml, uzavretá gumenou zátkou a utesená hliníkovým tesnením s obsahom 16,7 ml roztoku.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na podávanie Posaconazole MSN 300 mg koncentráta na infúzny roztok

- Vychladenú injekčnú liekovku Posaconazole MSN nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Asepticky preneste 16,7 ml posakonazolu do intravenózneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho kompatibilné prídavné rozpúšťadlo (zoznam rozpúšťadiel nájdete nižšie) s použitím objemu od 150 ml do 283 ml v závislosti od konečnej koncentrácie, ktorá sa má dosiahnuť (nie menej ako 1 mg/ml a nie viac ako 2 mg/ml).
 - Podávajte cez centrálny žilový vstup, vrátane centrálného venózneho katétra alebo periférne zavedeného centrálného katétra (PICC) pomalou intravenóznou infúziou počas približne 90 minút. Posaconazole MSN koncentrát na infúzny roztok sa nemá podávať bolusovým podaním.
 - Ak nie je dostupný centrálny venózne katéter, môže sa podať jedna infúzia cez periférny venózne katéter v objeme, ktorý zabezpečí riedenie 2 mg/ml. Pri podávaní cez periférny venózne katéter sa má infúzia podávať približne 30 minút.
- Poznámka: V klinických štúdiách viedli viaceré periférne infúzie podané cez tú istú žilu k reakciám v mieste podania infúzie (pozri časť 4.8).**
- Posaconazole MSN je určený na jednorazové použitie.

Nasledujúce lieky sa môžu podávať v rovnakom čase tou istou intravenóznou súpravou (alebo kanylou) ako koncentrát posakonazolu na infúzny roztok:

Amikacínium-sulfát
Kaspofungín
Ciprofloxacín
Daptomycín
Dobutamínium-chlorid
Famotidín
Filgrastím
Gentamicínium-sulfát
Hydromorfónium-chlorid
Levofloxacín
Lorazepam
Meropeném
Mikafungín
Morfínium-sulfát
Noradrenálnium-tartarát
Chlorid draselný
Vankomycínium-chlorid

Akékoľvek lieky, ktoré nie sú uvedené v tabuľke vyššie, sa nesmú podávať súbežne s posakonazolom tou istou intravenóznou súpravou (alebo kanylou).

Posaconazole MSN koncentrát na infúzny roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc. Roztok posakonazolu sa farebne pohybuje od bezfarebného po svetložltý. Farebné odchýlky v tomto rozsahu neovplyvňujú kvalitu lieku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie:

5 % glukóza vo vode

0,9 % chlorid sodný
0,45 % chlorid sodný
5 % glukóza a 0,45 % chlorid sodný
5 % glukóza a 0,9 % chlorid sodný
5 % glukóza a 20 mEq KCl

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSN Labs Europe Limited
KW20A Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0060/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023