

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gudivin 100 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje posaconazolium 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Žlutá potahovaná tableta ve tvaru tobolky o přibližné délce 17,5 mm a šířce 6,7 mm, na jedné straně s vyraženým "100P" a na druhé straně hladká.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gudivin je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza

Přípravek Gudivin 100 mg enterosolventní tablety je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itraconazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itraconazolu, nebo u pacientů, kteří itraconazol netolerují;
- Kokcidioidomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itraconazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;

Refrakterita je definována jako progresse infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Gudivin je také indikován jako prevence invazivních mykotických infekcí u následujících u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myeloidní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých se očekává vyústění v protrahovanou neutropenii a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii jako prevenci reakce štěpu proti hostiteli, u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Ohledně podávání při orofaryngeální kandidóze viz Souhrn údajů o přípravku pro posaconazol ve

formě perorální suspenze.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou mykotických infekcí nebo s podpůrnou léčbou u vysoce rizikových pacientů, pro které je posakonazol indikován z profylaktických důvodů.

### Nezaměnitelnost mezi posakonazolem v tabletách a posakonazolem v perorální suspenzi

Tableta se nemá zaměňovat s perorální suspenzí kvůli rozdílům mezi těmito dvěma lékovými formami ve frekvenci dávkování, způsobu podávání s jídlem a dosažené plazmatické koncentraci léčiva. Proto pro dávku každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro danou lékovou formu.

#### Dávkování

Posakonazol je rovněž k dispozici jako perorální suspenze o koncentraci 40 mg/ml, 300mg koncentrát pro infuzní roztok, a 300mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi.

Posakonazol ve formě tablet obecně poskytuje vyšší plazmatické expozice léčivu, než přípravek ve formě perorální suspenze za podmínek po jídle i nalačno. Proto jsou tablety preferovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých je uvedeno v tabulce 1.

Lék obsahující posakonazol je dostupný jako enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi prodávány pod jiným obchodním názvem. Doporučuje se k perorálnímu podání u pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších o hmotnosti 40 kg nebo méně. Další informace o dávkování naleznete v SPC pro enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi.

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1.** Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku vážících více než 40 kg a u dospělých podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby (viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze pro dospělé)	Úvodní nasyčovací dávka 300 mg (tři 100 mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100 mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) jednou denně. Každou dávku tablety lze užít bez ohledu na příjem potravy. Doporučená celková doba léčby je 6-12 týdnů. Pokud je klinicky indikováno, je vhodné zaměnit podání intravenózní a perorální.
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/Pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. volby	Úvodní nasyčovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užít bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.

Prevence invazivních mykotických infekcí	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užít bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má preventivní léčba posakonazolem začít několik dní před očekávaným nástupem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk v mm <sup>3</sup> .
--	--

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu se neočekává, není doporučena žádná úprava dávek (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C Childovy-Pughovy klasifikace chronického onemocnění jater) na farmakokinetiku posakonazolu ukazují zvýšení plazmatické expozice ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, avšak nesvědčí pro to, že by byla nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se postupovat opatrně vzhledem k potenciálně vyšší plazmatické expozici.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost posakonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Enterosolventní tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tablety je nutno polykat celé a zapít vodou, přičemž se nesmějí drtit, žvýkat ani rozlamovat.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).
- Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc intervalu a vzácně výskyt torsade de pointes (viz body 4.4 a 4.5).
- Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).
- Současné podávání během zahajovací a titrační fáze dávky venetoklaxu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), (viz body 4.4 a 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Hypersenzitivita

Informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky nejsou k dispozici. Při předepisování posakonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika se má postupovat se zvýšenou opatrností.

### Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny změny jaterních funkcí (např. mírné až střední zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých

případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

Posakonazol je nutno u pacientů s poruchou funkce jater užívat se zvýšenou opatrností vzhledem k omezené klinické zkušenosti a možnosti, že plazmatické hladiny posakonazolu mohou být u těchto pacientů vyšší (viz body 4.2 a 5.2).

#### Sledování jaterních funkcí

Na začátku a během léčby posakonazolem je nutno vyhodnotit testy jaterních funkcí. Pacienti, u kterých se během léčby posakonazolem objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být rutinně sledováni, zda nedochází k rozvoji závažnějšího jaterního poškození. Léčba pacienta má zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (především hodnoty jaterních testů a bilirubinu). Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, má být zváženo přerušení léčby posakonazolem.

#### Prodloužení QTc intervalu

Některá azolová antimykotika jsou spojována s prodloužením QTc intervalu. Posakonazol nesmí být podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a o kterých se ví, že prodlužují QTc interval (viz body 4.3 a 4.5). Posakonazol musí být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s proarytmogenními stavy, jako jsou:

- Kongenitální nebo získané prodloužení QTc intervalu
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatické arytmie
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (kromě přípravků uvedených v bodě 4.3).

Poruchy elektrolytové rovnováhy, obzvláště týkající se hladin draslíku, hořčíku nebo vápníku, mají být sledovány a korigovány dle potřeby před a během terapie posakonazolem.

#### Lékové interakce

Posakonazol je inhibitorem CYP3A4 a jen ve zvláštních případech má být užíván během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (viz bod 4.5).

#### Midazolam a další benzodiazepiny metabolizované CYP3A4

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dýchání lze o současném podávání posakonazolu s kterýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat pouze pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávky benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

#### Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně záchvatů, periferní neuropatie, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a paralytického ileu. Azolová antimykotika včetně posakonazolu mají být u pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu, podávána jen tam, kde není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

#### Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu (TLS - tumour lysis syndrome) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SPC venetoklaxu.

#### Rifamycinová antibiotika (rifampicin, rifabutin), flukloxacilin, některá antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) a efavirenz

V kombinaci mohou být koncentrace posakonazolu významně sníženy; současnému užívání posakonazolu je proto třeba se vyhnout, pokud přínosy pro pacienta nepřeváží nad riziky (viz bod 4.5).

### Plazmatická expozice

Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet jsou obvykle vyšší než po podání posakonazolu ve formě perorální suspenze. Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet se mohou v průběhu času u některých pacientů zvyšovat (viz bod 5.2).

### Gastrointestinální dysfunkce

O použití přípravku u pacientů se závažnou gastrointestinální dysfunkcí (jako je například závažné průjemové onemocnění) jsou k dispozici pouze omezené farmakokinetické údaje. U pacientů se závažným průjemovým onemocněním nebo zvracením je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k propuknutí mykotických infekcí.

### Fotosenzitivní reakce

Posakonazol může způsobit zvýšené riziko fotosenzitivní reakce. Pacienti mají být poučeni, aby se během léčby vyhýbali slunečnímu záření bez dostatečné ochrany, jako je ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunečnímu záření (SPF).

### Přípravek Gudivin obsahuje sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

Posakonazol je metabolizován přes UDP glukuronidaci (enzymy 2. fáze) a *in vitro* je substrátem pro p-glykoprotein (P-gp) eflux. Proto mohou inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin, klarithromycin, erythromycin atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika atd.) těchto eliminačních cest zvyšovat, respektive snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg jednou denně) snižoval  $C_{max}$  (maximální plazmatickou koncentraci) a AUC (plochu pod křivkou plazmatických koncentrací) posakonazolu na 57 %, respektive 51 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu nebo podobných induktorů (např. rifampicinu) je třeba se vyhnout, pokud přínosy pro pacienta nepřeváží nad riziky. Informace týkající se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

#### *Flukloxacilin*

Flukloxacilin (induktor CYP450) může snižovat plazmatické koncentrace posakonazolu. Je třeba se vyhnout současnému užívání posakonazolu a flukloxacilinu, pokud přínos pro pacienta nepřeváží nad rizikem (viz bod 4.4).

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval  $C_{max}$  a AUC posakonazolu o 45 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenz je třeba se vyhnout, pokud přínosy pro pacienta nepřeváží nad riziky.

#### *Fosamprenavir*

Kombinace fosamprenaviru s posakonazolem může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím posakonazolu. Je-li potřebné současné podávání, doporučuje se pečlivé sledování, zda nedochází k rozvoji mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo  $C_{max}$  a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg jednou denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %. Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem, není znám.

#### *Fenytoin*

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval  $C_{max}$  a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem,

fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

#### *Antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů a inhibitory protonové pumpy*

Při současném podávání posakonazolu v tabletách s antacidy, antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů a inhibitory protonové pumpy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky. Pokud se posakonazol v tabletách podává současně s antacidy, antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů a inhibitory protonové pumpy, žádná úprava dávky posakonazolu v tabletách není potřeba.

#### Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmto substrátům CYP3A4, jak je níže ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepříjemným nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání posakonazolu na plazmatické hladiny substrátů CYP3A4 také může být variabilní i u jednotlivého pacienta.

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4)*

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsade de pointes (viz bod 4.3).

#### *Námelové alkaloidy*

Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotamin a dihydroergotamin), což může vést k ergotismu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)*

Posakonazol může značně zvyšovat plazmatické hladiny inhibitorů HMG-CoA reductázy metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Léčba těmito inhibitory HMG-CoA reductázy má být přerušena během léčby posakonazolem, protože zvýšené hladiny jsou spojovány se vznikem rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).

#### *Vinka alkaloidy*

Většina vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin), jsou substráty CYP3A4. Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky (viz bod 4.4). Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě a dalším závažným nežádoucím účinkům. U pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu se proto mají podávat azolová antimykotika včetně posakonazolu jen tehdy, když není možnost alternativní antimykotické léčby.

#### *Rifabutin*

Posakonazol zvyšoval C<sub>max</sub> a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

#### *Sirolimus*

Opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých subjektů v průměru k 6,7násobnému, respektive 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení  $C_{max}$  a AUC sirolimu (2 mg jednorázové podání). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je společné podávání považováno za nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení léčby posakonazolem a doporučuje se velmi častý monitoring minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení léčby posakonazolem, dávky sirolimu mají být příslušným způsobem upraveny. Je třeba mít na paměti, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou klesnout minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, na subterapeutickou úroveň. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům, a i výsledkům biopsie tkání.

### *Cyklosporin*

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšuje posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžaduje snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucích k závažným nežádoucím účinkům včetně nefrotoxicity a jednoho fatálního případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem má být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Plazmatické hladiny cyklosporinu následně mají být během současného podávání obou přípravků, a i po skončení léčby posakonazolem, pečlivě monitorovány a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

### *Takrolimus*

Posakonazol zvyšoval  $C_{max}$  a AUC takrolimu (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti v jednorázové dávce) o 121 %, respektive o 358 %. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy klinicky významných interakcí vedoucích k hospitalizaci a/nebo k přerušení léčby posakonazolem. Při zahájení léčby posakonazolem u pacientů, kteří již užívají takrolimus, má být dávka takrolimu snížena (např. na přibližně třetinu současné dávky). Poté se mají pečlivě sledovat hladiny takrolimu v krvi během společného podávání obou přípravků a po přerušení podávání posakonazolu a dávka takrolimu má být podle potřeby upravena.

### *Inhibitory HIV proteázy*

Protože inhibitory HIV proteázy patří mezi substráty CYP3A4, dá se předpokládat, že posakonazol bude zvyšovat plazmatické hladiny těchto antiretrovirových látek. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dnů vedlo u zdravých osob v průměru ke 2,6násobnému, respektive 3,7násobnému (rozpětí 1,2 až 26) zvýšení  $C_{max}$  a AUC atazanaviru. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) spolu s atazanavirem a ritonavirem (300/100 mg jednou denně) po dobu 7 dnů vedlo u zdravých osob v průměru k 1,5násobnému, respektive 2,5násobnému (rozpětí 0,9 až 4,1) zvýšení  $C_{max}$  a AUC atazanaviru. Přidání posakonazolu k léčbě atazanavirem případně k léčbě atazanavirem v kombinaci s ritonavirem bylo doprovázeno zvýšením plazmatických hladin bilirubinu. Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování nežádoucích účinků a projevu toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

### *Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované CYP3A4*

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dnů) expozici (AUC) intravenózně podaného midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení  $C_{max}$  a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jednorázové dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů vedlo k 1,6násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení  $C_{max}$  a AUC intravenózně

podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly  $C_{max}$  a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jednorázové perorální dávce) 2,2násobně, respektive 4,5násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného konečného poločasu midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání.

Vzhledem k riziku prolongované sedace se doporučuje upravit dávku benzodiazepinu v případě, že je posakonazol podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (jako je midazolam, triazolam, alprazolam) (viz bod 4.4).

*Blokátory vápníkových kanálů metabolizované přes CYP3A4 (např. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)*

Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování výskytu nežádoucích účinků a toxicity spojených s blokátory vápníkových kanálů. Může být nutná úprava dávky blokátorů vápníkových kanálů.

*Digoxin*

Podávání ostatních azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení nebo přerušení léčby posakonazolem monitorovat.

*Deriváty sulfonylmočoviny*

Koncentrace glukosy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl současně s posakonazolem podáván glipizid. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladin glukosy.

*All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin*

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibítoem CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dnů po léčbě.

*Venetoklax*

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibítora CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dnů u 12 pacientů  $C_{max}$  venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4). Viz SPC pro venetoklax.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být užíván během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (3,4násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,6násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu

u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u lidí.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba dbát opatrnosti, protože při užívání posakonazolu byly hlášeny určité nežádoucí účinky (např. závrať, somnolence atd.), které mohou potenciálně ovlivnit řízení/obsahu strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti jsou odvozeny zejména ze studií provedených s perorální suspenzí. Bezpečnost posakonazolu v perorální suspenzi byla posuzována u >2400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických hodnocení a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

##### *Posakonazol v tabletách*

Bezpečnost posakonazolu v tabletách byla posuzována u 104 zdravých dobrovolníků a 230 pacientů zapojených do klinické studie antimykotické profylaxe.

Bezpečnost posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet byla posuzována u 288 pacientů zapojených do klinické studie léčby aspergilózy, z nichž 161 pacientů dostávalo koncentrát pro infuzní roztok a 127 pacientů dostávalo tablety.

Léková forma tablety byla hodnocena pouze u pacientů s AML a MDS a u pacientů po HSCT s reakcí štetu proti hostiteli (GVHD) nebo s jejím rizikem. Maximální trvání expozice tabletové lékové formě bylo kratší než u perorální suspenze. Plazmatická expozice po podání tablet byla vyšší, než plazmatická expozice pozorovaná u perorální suspenze.

Bezpečnost posakonazolu v tabletách byla hodnocena u 230 pacientů zařazených do pivotní klinické studie. Pacienti byli zařazováni do nesrovnávací farmakokinetické a bezpečnostní studie posakonazolu v tabletách podávaných jako antimykotická profylaxe. Pacienti měli imunitu oslabenou základní nemocí, včetně hematologické malignity, pochemoterapeutické neutropenie, GVHD a po HSCT. Léčba posakonazolem byla podávána s mediánem trvání 28 dnů. Dvacet pacientů dostávalo dávku 200 mg denně a 210 pacientů dostávalo dávku 300 mg denně (po podání dvakrát denně 1. den v každé kohortě).

Bezpečnost posakonazolu v tabletách a ve formě koncentráту pro infuzní roztok byla také hodnocena v kontrolované studii léčby invazivní aspergilózy. Maximální doba léčby invazivní aspergilózy byla podobná té hodnocené u perorální suspenze pro záchrannou léčbu a byla delší než u tablet nebo koncentráту pro infuzní roztok v profylaxi.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné skupiny četnosti, s využitím následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2.** Nežádoucí účinky hlášené během klinických studií a/nebo během používání po uvedení přípravku na trh podle tříd orgánových systémů a četnosti\*

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	neutropenie

Méně časté:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny
Vzácné:	hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté:	alergické reakce
Vzácné:	hypersenzitivní reakce
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudoaldosteronismus
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie
Méně časté:	hyperglykemie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku
Vzácné:	psychotická porucha, deprese
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	parestezie, závrať, somnolence, bolest hlavy, dysgeuzie
Méně časté:	křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie
Vzácné:	cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění
Vzácné:	diplopie, skotom
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Vzácné:	porucha sluchu
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté:	syndrom dlouhého QT intervalu <sup>§</sup> , abnormální elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie
Vzácné:	torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	hypertenze
Méně časté:	hypotenze, vaskulitida
Vzácné:	plicní embolie, hluboká žilní trombóza
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Méně časté:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe
Vzácné:	plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	nauzea

Časté:	zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort
Méně časté:	pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroesofageální refluxní choroba, otok úst
Vzácné:	gastrointestinální krvácení, ileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	nárůst hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT)
Méně časté:	hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce
Vzácné:	jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, asterixis
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté:	vyrážka, svědění
Méně časté:	ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie
Vzácné:	Stevensův-Johnsonův syndrom, vezikulární vyrážka
Není známo	fotosenzitivní reakce <sup>§</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Méně časté:	bolest zad, bolest v šíji, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Méně časté:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený sérový kreatinin
Vzácné:	renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté:	menstruační poruchy
Vzácné:	bolest prsů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté:	pyrexie (horečka), astenie, únava
Méně časté:	otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, zánět sliznic
Vzácné:	otok jazyka, otok obličeje
<b>Vyšetření</b>	
Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

\* Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u perorální suspenze, enterosolventních tablet, koncentráty pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi.

§ Viz bod 4.4.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Během sledování po uvedení posakonazolu v perorální suspenzi na trh bylo hlášeno závažné poškození jater s fatálním vyústěním (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státního ústavu pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek..](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek..)

#### 4.9 Předávkování

S předávkováním posakonazolu v tabletách nejsou žádné zkušenosti.

U pacientů, kteří během klinických studií užívali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1600 mg/den, se nevyskytly žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Vyšetřující nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou. V případě předávkování posakonazolem není k dispozici speciální léčba. Je možné zvážit podpurnou péči.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty,  
ATC kód: J02AC04.

##### Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol-14 $\alpha$ -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

##### Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy rodu *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 rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*, klinické údaje jsou však v současnosti natolik omezené, že není možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V dozorové studii s >3000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC) *in vitro*: 2 mg/l pro *Mucorales spp* (n=81); 2 mg/l pro *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l pro *Exophiala dermatitidis* (n=15) a 1 mg/l pro *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

##### Rezistence

Byly popsány klinické izoláty se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

##### Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro druhy Aspergillus

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) posakonazolu rozlišující divoké typy od izolátů se získanou rezistencí byly získány metodikou EUCAST:

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

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

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy rodu *Aspergillus*. Hodnoty ECOFF nejsou shodné s klinickými hraničními hodnotami.

#### Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC stanovené metodikou EUCAST pro posakonazol [citlivé (S); rezistentní (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

Ke stanovení klinických hraničních hodnot pro další druhy rodu *Candida* nejsou v současné době dostatečné údaje.

#### Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná terapie přinese dodatečný prospěch.

#### Klinické zkušenosti

##### Souhrn studie posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet u invazivní aspergilózy

Bezpečnost a účinnost posakonazolu při léčbě pacientů s invazivní aspergilózou byla hodnocena ve dvojité zaslepené kontrolované studii (studie-69) u 575 pacientů s prokázanými, pravděpodobnými nebo možnými invazivními mykotickými infekcemi podle kritérií EORTC/MSG.

Pacienti (n=288) byli léčeni posakonazolem ve formě koncentráту pro infuzní roztok nebo tablet podávaným v dávce 300 mg jednou denně (dvakrát denně 1. den). Porovnávaní pacienti (n=287) byli léčeni vorikonazolem podávaným i.v. v dávce 6 mg/kg dvakrát denně 1. den následně dávkou 4 mg/kg dvakrát denně, nebo perorálně dávkou 300 mg dvakrát denně 1. den následně 200 mg dvakrát denně. Medián trvání léčby byl 67 dnů (posakonazol) a 64 dny (vorikonazol).

V populaci intent-to-treat (ITT), (všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku studovaného léčiva), 288 pacientů dostávalo posakonazol a 287 pacientů dostávalo vorikonazol. Populace úplné analýzy (FAS) je podskupina všech subjektů v populaci ITT, kteří byli nezávislým posouzením klasifikováni jako mající prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózu: 163 subjektů pro posakonazol a 171 subjektů pro vorikonazol. Mortalita ze všech příčin a globální klinická odpověď u těchto dvou populací jsou uvedeny v tabulce 3 a 4, v tomto pořadí.

**Tabulka 3.** Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: mortalita ze všech příčin ve 42. dni a 84. dni v populacích ITT a FAS

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalita u ITT ve 42. dni	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 %(-11,6; 1,0)
Mortalita u ITT v 84. dni	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)

Mortalita u FAS ve 42. dni	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mortalita u FAS v 84. dni	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochran-Mantel-Haenszelovy metody vážení					

**Tabulka 4.** Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: celková klinická odpověď v 6. a 12. týdnu u FAS populace

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95% CI)
	N	Úspěch (%)	N	Úspěch (%)	
Celková klinická odpověď u FAS v 6. týdnu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 (%) (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpověď u FAS ve 12. týdnu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Úspěšná celková klinická odpověď byla definována jako přežití s částečnou nebo celkovou odpovědí. Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochran-Mantel-Haenszelovy metody vážení					

#### Souhrn překlenovací studie posakonazolu v tabletách

Studie 5615 byla nekomparativní, multicentrickou studií provedenou s cílem vyhodnotit farmakokinetické vlastnosti, bezpečnost a snášenlivost posakonazolu v tabletách. Studie 5615 byla provedena na podobné populaci pacientů, jaká byla předtím studována v pivotním klinickém programu provedeném s posakonazolem v perorální suspenzi. Farmakokinetické a bezpečnostní údaje ze Studie 5615 byly propojeny se stávajícími údaji (včetně údajů o účinnosti) pro perorální suspenzi.

Populace subjektů hodnocení zahrnovala: 1) pacienty s AML nebo MDS, kteří v nedávné době dostávali chemoterapii a u nichž se vyvinula výrazná neutropenie nebo u nichž se její vývoj předpokládá nebo 2) pacienty, kteří podstoupili HSCT a kteří dostávali imunosupresivní léčbu k prevenci nebo léčbě GVHD. Byly hodnoceny dvě různé dávkovací skupiny: 200 mg dvakrát denně 1. den, následně 200 mg jednou denně (Část IA) a 300 mg dvakrát denně 1. den, následně 300 mg jednou denně (Část 1B a Část 2).

Série farmakokinetických vzorků byly odebrány první den a v ustáleném stavu 8. den u všech subjektů Části 1 a u části subjektů Části 2. Navíc bylo během několika dní během ustáleného stavu před další dávkou odebráno několik farmakokinetických vzorků ( $C_{min}$ ) od větší populace subjektů. Na základě průměrných koncentrací  $C_{min}$  bylo možno vypočítat predikovanou průměrnou koncentraci ( $C_{av}$ ) pro 186 subjektů, který se podávala dávka 300 mg. Farmakokinetická analýza  $C_{av}$  u pacientů zjistila, že 81 % subjektů léčených dávkou 300 mg jednou denně dosáhlo predikované  $C_{av}$  v ustáleném stavu mezi 500 a 2500 ng/ml. Jeden subjekt (< 1 %) měl predikovanou  $C_{av}$  pod 500 ng/ml a 19 % subjektů mělo predikovanou  $C_{av}$  nad 2500 ng/ml. Subjekty dosáhly střední hodnoty predikované  $C_{av}$  v ustáleném stavu 1970 ng/ml.

V tabulce 5 se uvádí srovnání expozice ( $C_{av}$ ) po podání posakonazolu v tabletách a posakonazolu v perorální suspenzi v terapeutických dávkách u pacientů zobrazené formou analýzy kvartilů. Expozice po podání tablet jsou obecně vyšší než expozice po podání posakonazolu v perorální suspenzi, nicméně se překrývají.

**Tabulka 5.** Analýzy kvartilů  $C_{av}$  u pivotních studií na pacientech s posakonazolem v tabletách a perorální suspenzi

	Posakonazol v tabletách	Posakonazol v perorální suspenzi		
	Profylaxe při AML a HSCT Studie 5615	Profylaxe při GVHD Studie 316	Profylaxe při neutropenii Studie 1899	Léčba – invazivní aspergilóza Studie 0041
	300 mg jednou denně (1. den 300 mg dvakrát denně)*	200 mg třikrát denně	200 mg třikrát denně	200 mg čtyřikrát denně (hospitalizovaní) pak 400 mg dvakrát denně
<b>Kvartil</b>	<b>Rozpětí pC<sub>av</sub> (ng/ml)</b>	<b>Rozpětí pC<sub>av</sub> (ng/ml)</b>	<b>Rozpětí pC<sub>av</sub> (ng/ml)</b>	<b>Rozpětí pC<sub>av</sub> (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442–1223	22–557	90–322	55–277
<b>Q2</b>	1240–1710	557–915	322–490	290–544
<b>Q3</b>	1719–2291	915–1563	490–734	550–861
<b>Q4</b>	2304–9523	1563–3650	734–2200	877–2010
pC <sub>av</sub> : predikovaná Cav Cav = průměrná koncentrace měřená v ustáleném stavu *20 pacientů dostávalo 200 mg jednou denně (1. den 200 mg dvakrát denně)				

### Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi

#### *Invazivní aspergilóza*

Účinnost posakonazolu v suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací studii záchranné léčby (Studie 0041) u invazivní aspergilózy u pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomálních lékových forem) nebo itraconazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerovali. Klinické výsledky byly srovnány s externí kontrolní skupinou vytvořenou retrospektivní analýzou zdravotnických záznamů. Externí kontrolní skupina zahrnovala 86 pacientů léčených dostupnou terapií (jak je uvedeno výše) převážně ve stejnou dobu a na stejných místech jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 6, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

**Tabulka 6.** Celková účinnost posakonazolu v perorální suspenzi na konci léčby invazivní aspergilózy ve srovnání s externí kontrolní skupinou

	Posakonazol v perorální suspenzi	Externí kontrolní skupina
Celková odpověď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Úspěch dle druhu</b> Všechny mykologicky potvrzené		
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>1</sup> Zahrnuje další méně běžné druhy nebo neznámé druhy

#### *Druhy rodu Fusarium*

Jedenáct z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách po dobu 124 dnů

(medián), maximum bylo 212 dnů. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce refrakterní k amfotericinu B či itraconazolu, bylo sedm pacientů označeno jako respondéři.

#### *Chromoblastomykóza/Mycetom*

Devět z 11 pacientů bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách po dobu 268 dní (medián), maximum bylo 377 dní. Pět z těchto pacientů mělo chromoblastomykózu způsobenou *Fonsecaea pedrosoi* a 4 měli mycetom, většinou způsobený druhy rodu *Madurella*.

#### *Kokcidioidomykóza*

Jedenáct z 16 pacientů bylo úspěšně léčeno (na konci léčby celkové nebo částečné vymizení známek a příznaků přítomných při zahájení terapie) posakonazolem v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách po dobu 296 dní (medián), maximum bylo 460 dní.

#### *Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (Studie 316 a 1899)*

Dvě randomizované, kontrolované studie preventivního podání byly provedeny u pacientů s vysokým rizikem rozvoje invazivních mykotických infekcí.

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních příjemců HSCT s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dnů). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dnů v případě posakonazolu a 77 dnů v případě flukonazolu.

Studie 1899 byla randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená studie porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) se suspenzí flukonazolu (400 mg jednou denně) nebo s perorálním roztokem itraconazolu (200 mg dvakrát denně) u pacientů s neutropenií léčených cytotoxickou chemoterapií pro akutní myeloidní leukemii nebo myelodysplastický syndrom. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v průběhu léčebného období potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI 100 dní po randomizaci. Nově diagnostikované případy akutní myeloidní leukemie byly nejčastějším primárním onemocněním (435/602, [72 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 29 dní v případě posakonazolu a 25 dní v případě flukonazolu/itraconazolu.

Aspergilóza byla u obou studií preventivního podání nejčastější propuknuvší infekcí. V tabulce 7 a 8 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence nově propuknuvších aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

**Tabulka 7.** Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol perorální suspenze	Kontrolní skupina <sup>a</sup>	Hodnota p
<b>Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI</b>			
<b>Léčebné období<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>c</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Pevně stanovené období<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky studovaného léčivého přípravku + 7 dnů; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky studovaného léčivého přípravku + 7 dnů.
- c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od výchozího dne do 111. dne po výchozím dnu.
- d: Všichni randomizovaní
- e: Všichni léčení

**Tabulka 8.** Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina <sup>a</sup>
<b>Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou aspergilózou</b>		
<b>Léčebné období<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>Pevně stanovené období<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky studovaného léčivého přípravku + 7 dnů; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky studovaného léčivého přípravku + 7 dnů.
- c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od výchozího dne do 111. dne po výchozím dnu.
- d: Všichni randomizovaní
- e: Všichni léčení

V rámci Studie 1899 byla mortalita (ať už z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) oproti FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0,048$ ). Na základě Kaplan-Meierova odhadu byla pravděpodobnost přežití do 100. dne po randomizaci výrazně vyšší u pacientů léčených posakonazolem; tento pozitivní efekt na přežití byl prokázán jak v případě, že byly posuzovány všechny příčiny úmrtí ( $P=0,0354$ ), tak v případě posuzování pouze úmrtí v důsledku IMI ( $P=0,0209$ ).

V rámci studie 316 byla celková mortalita srovnatelná (POS, 25 %; FLU, 28 %); nicméně podíl úmrtí v důsledku IMI byl významně nižší u skupiny POS (4/301) v porovnání se skupinou FLU (12/299;  $P=0,0413$ ).

#### Pediatrická populace

Ohledně posakonazolu v tabletách jsou u pediatrické populace k dispozici omezené zkušenosti.

Tři pacienti ve věku 14-17 let byli v rámci studie léčby invazivní aspergilózy léčení posakonazolem ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet v dávce 300 mg jednou denně (dvakrát denně 1. den, následně jednou denně).

Bezpečnost a účinnost posakonazolu (enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi, koncentrát pro infuzní roztok) byla stanovena u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Užívání posakonazolu v těchto věkových skupinách je podloženo záznamy z adekvátních a dobře kontrolovaných studií posakonazolu u dospělých a farmakokinetickými a bezpečnostními údaji z pediatrických studií (viz bod 5.2). V pediatrických studiích nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály spojené s používáním posakonazolu u pediatrických pacientů (viz bod 4.8)..

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

### Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

Před zahájením a během podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně s jídlem s vysokým obsahem tuku) bylo pořízeno v průběhu 12hodinového intervalu několik záznamů EKG, vždy ve srovnatelnou dobu, u 173 zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví ve věku 18 až 85 let. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v průměrném intervalu QTc (Fridericia) v porovnání s výchozí hodnotou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivému přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickými výsledky. Kritický poměr u subjektů s aspergilózou byl přibližně 200. Je obzvláště důležité pokusit se zajistit, aby se u pacientů infikovaných aspergilem dosáhlo maximálních plazmatických hladin (ohledně doporučených dávkovacích režimů viz body 4.2 a 5.2).

### Absorpce

Posakonazol v tabletách se absorbuje s mediánem  $T_{max}$  4 až 5 hodin a po jednorázovém i opakovaném podání až do dávky 300 mg vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce.

Po jednorázovém podání 300 mg posakonazolu v tabletách zdravým dobrovolníkům po požití jídla s vysokým obsahem tuku byly  $AUC_{0-72 \text{ hodin}}$  a  $C_{max}$  v porovnání s podáním nalačno vyšší (51 % pro  $AUC_{0-72 \text{ hodin}}$  a 16 % pro  $C_{max}$ ). Na základě populačního farmakokinetického modelu je  $C_{av}$  posakonazolu zvýšena o 20 % při podávání s jídlem v porovnání s podáváním nalačno.

Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě tablet se mohou v průběhu času u některých pacientů zvyšovat. Důvod této časové závislosti není zcela znám.

### Distribuce

Posakonazol, po podání ve formě tablety, má průměrný zdánlivý distribuční objem 394 litrů (42 %), pohybující se ve studiích na zdravých dobrovolnících v rozmezí 294 až 583 litrů. Posakonazol se ve velké míře váže na proteiny (> 98 %), zejména na sérový albumin.

### Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity a není pravděpodobné, že by jeho koncentrace byla ovlivňována inhibitory enzymů CYP450. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % podané radioaktivně značené dávky.

### Eliminace

Posakonazol se po podání v tabletách pomalu eliminuje s průměrným poločasem ( $t_{1/2}$ ) 29 hodin (rozmezí 26 až 31 hodin) a průměrnou zdánlivou clearance v rozmezí od 7,5 do 11 litrů za hodinu. Po podání  $^{14}C$  posakonazolu byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, s 14 % radioaktivně značené dávky vyloučené močí (<0,2 % radioaktivně značené dávky je mateřská látka). Plazmatických koncentrací v ustáleném stavu se při 300mg dávce dosáhne 6. dne (podávána jednou denně po úvodní nasycovací dávce dvakrát denně 1. den).

### Farmakokinetika u zvláštních populací

Na základě populačního farmakokinetického modelu hodnocení farmakokinetiky posakonazolu byla u pacientů, kterým byl podáván posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg jednou denně následující po dávkování dvakrát denně v 1. den na léčbu invazivní aspergilózy a profylaxe invazivních mykotických infekcí, predikována koncentrace posakonazolu v ustáleném stavu.

**Tabulka 9.** Populační predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrací posakonazolu v ustáleném stavu u pacientů po podávání posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg denně (dvakrát denně v 1. den)

Režim	Populace	$C_{av}$ (ng/ml)	$C_{min}$ (ng/ml)
Tablety (nalačno)	Profylaxe	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Léčba invazivní aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát pro infuzní roztok	Profylaxe	1 890 (1100; 3150)	1 500 (745; 2 660)
	Léčba invazivní aspergilózy	2 240 (1230; 4160)	1780 (874; 3 620)

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientů naznačuje, že rasa, pohlaví, porucha funkce ledvin a onemocnění (profylaxe nebo léčba) nemají žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

#### *Děti (<18 let)*

S posakonazolem v tabletách jsou u pediatrické populace omezené zkušenosti (n=3). Farmakokinetika posakonazolu v perorální suspenzi byla hodnocena u pediatrických pacientů. Po podání posakonazolu v perorální suspenzi 800 mg denně v rozdělených dávkách při léčbě invazivních mykotických infekcí, byla průměrná nejnižší plazmatická koncentrace u 12 pacientů ve věku 8-17 let (776 ng/ml) podobná koncentracím u 194 pacientů ve věku 18-64 let (817 ng/ml). Pro pacienty mladší 8 let nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Obdobně byla ve studiích profylaktického podávání průměrná koncentrace posakonazolu ( $C_{av}$ ) v ustáleném stavu u deseti dospívajících (ve věku 13-17 let) srovnatelná s  $C_{av}$  u dospělých ( $\geq 18$  let).

#### *Pohlaví*

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je u mužů i žen srovnatelná.

#### *Starší pacienti*

Mezi geriatrickými a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s věkem.  $C_{av}$  posakonazolu je obecně srovnatelná u mladších a starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let), avšak  $C_{av}$  je zvýšená o 11 % u velmi starých pacientů ( $\geq 80$  let). Proto je doporučeno pozorně sledovat velmi staré pacienty ( $\geq 80$  let) pro výskyt nežádoucích účinků.

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je srovnatelná u mladých a starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let).

Rozdíly farmakokinetiky na základě věku nejsou považované za klinicky relevantní, proto není vyžadována úprava dávky.

#### *Rasa*

O posakonazolu v tabletách není ohledně různých ras k dispozici dostatek údajů.

U subjektů černošské rasy byl pozorován mírný pokles (16 %) AUC a  $C_{max}$  posakonazolu v perorální suspenzi ve srovnání s bělochy. Nicméně bezpečnostní profil posakonazolu u černochoů a bělochoů byl podobný.

#### *Tělesná hmotnost*

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností.  $C_{av}$  je u pacientů s tělesnou

hmotností >120 kg snižená o 25 % a u pacientů <50 kg zvýšená o 19 %. Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg doporučuje pečlivé sledování kvůli propuknutí průlomových mykotických infekcí.

#### *Porucha funkce ledvin*

Po podání jednorázové dávky posakonazolu v perorální suspenzi nebyl pozorován žádný vliv mírné až středně závažné poruchy funkce ledvin ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [ $>96\%$  CV (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [ $<40\%$  CV]. Nicméně, protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv závažné poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu není předpokládán a není zapotřebí úpravy dávek. Posakonazol není odstraňován z krve hemodialýzou.

Podobná doporučení se týkají i posakonazolu v tabletách, nicméně specifická studie s posakonazolem v tabletách nebyla provedena.

#### *Porucha funkce jater*

Po jednorázové dávce 400 mg posakonazolu v perorální suspenzi podané perorálně pacientům s mírnou (Childovy-Pughovy třídy A), středně závažnou (Childovy-Pughovy třídy B) nebo závažnou (Childovy-Pughovy třídy C) poruchou funkce jater (šest osob v každé skupině) byla průměrná AUC 1,3 až 1,6násobně vyšší v porovnání s AUC u párových kontrolních subjektů s normální funkcí jater. Koncentrace volného posakonazolu nebyly stanoveny a nemůže být vyloučeno, že je větší zvýšení v expozici volnému posakonazolu než pozorované 60 % zvýšení v celkové AUC. Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) se v příslušných skupinách prodlužoval z přibližně 27 hodin až na asi 43 hodin. U pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávkování, je však třeba postupovat opatrně, vzhledem k možnosti vyšší plazmatické expozice.

Podobná doporučení se týkají i posakonazolu v tabletách, nicméně specifická studie s posakonazolem v tabletách nebyla provedena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Jak bylo pozorováno u jiných azolových antimykotik, ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu se objevují účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů. Při studiích toxicity na potkanech a psech byly pozorovány tlumivé účinky na nadledviny při expozici stejné nebo vyšší, než jsou terapeutické dávky dosahované u lidí.

U psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu  $\geq 3$  měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u lidí při podávání terapeutické dávky, se objevila neuronální fosfolipidóza. Tento nálezy nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve dvanáctiměsíční studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálního nebo periferního nervového systému při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

Ve 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenají nutně potenciál k funkčním změnám u lidí.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při maximální plazmatické koncentraci 8,5násobně vyšší, než jsou koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u lidí. Echokardiografie neukázala žádné známky kardiální dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u potkanů při systémové expozici 2,1násobně vyšší než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mmHg) při systémové expozici 2,1násobně vyšší (potkani) a 8,5násobně vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách u lidí.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, perinatálního a postnatálního vývoje byly provedeny na

potkanech. Při expozicích nižších, než jakých je dosahováno při terapeutických dávkách u lidí, vedl posakonazol ke změnám ve vývoji skeletu a k malformacím, dystokii, prodloužené době gestace, snížené průměrné velikosti vrhu a změnám postnatální životaschopnosti. U králíků byl posakonazol embryotoxický při expozici vyšší, než jaká je dosahována při terapeutických dávkách. Jak bylo pozorováno u ostatních azolových antimykotik, tyto účinky na reprodukci jsou považovány za s léčbou související účinky na steroidogenezi.

Posakonazol nebyl genotoxický ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích. Studie karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V neklinické studii s intravenózním podáním posakonazolu velmi mladým psům (dávky podávány od věku 2 až 8 týdnů) byl u ošetřovaných zvířat v porovnání s kontrolními zvířaty pozorován vzestup incidence zvětšení mozkových komor. V následujícím 5měsíčním období bez léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci zvětšení mozkových komor mezi kontrolními a ošetřovanými zvířaty. U psů s tímto nálezem nebyly žádné neurologické, behaviorální ani vývojové abnormality, přičemž podobné zjištění ohledně mozku nebylo pozorováno při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (4 dny až 9 měsíců věku) nebo při intravenózním podávání posakonazolu mladým psům (10 týdnů až 23 týdnů věku). Klinický význam tohoto zjištění není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 (typ B)

Triethyl-citrát

Xylitol

Hyprolosa

Propyl-gallát

Mikrokrystalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Tablety se dodávají v Al-Al blistrech - 24 nebo 96 enterosolventních tablet v neperforovaných

blistrech a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Bílé, neprůhledné blistry z PVC/PCTFE-AI – 24 nebo 96 enterosolventních tablet v neperforovaných blistrech a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Bílé, neprůhledné blistry z PVC/PE/PVdC-AI - 24 nebo 96 enterosolventních tablet v neperforovaných blistrech a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

Lahvičky z HDPE s polypropylenovým uzávěrem – 60 enterosolventních tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

26/110/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 11. 2019  
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 3. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 9. 2024

---