

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Posaconazole Sandoz 100 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Žlutě 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 Posaconazole Sandoz je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza: Posaconazole Sandoz je indikován pro použití při léčbě následujících mykotických infekcí u pediatrických pacientů od 2 let, vážících více než 40 kg, a dospělých (viz body 4.2 a 5.1)
- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itrakonazolu, 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 itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří itrakonazol netolerují.
- Kokcidioidomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itrakonazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují.

Refrakterita je definována jako progresse infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně 7 dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Posaconazole Sandoz je také indikován jako prevence invazivních mykotických infekcí u následujících pediatrických pacientů od 2 let, vážících více než 40 kg, a 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 protražovanou 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 posakonazol 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 tabletami a perorální suspenzí obsahujícími posakonazol

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 dávkování každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro danou lékovou formu.

#### Dávkování

Posakonazol je rovněž k dispozici jako perorální suspenze o koncentraci 40 mg/ml a 300 mg koncentrát pro infuzní roztok. Posakonazol ve formě tablet je preferovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací a obecně poskytuje vyšší plazmatické expozice léčivu, než posakonazol ve formě perorální suspenze.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku, vážících více než 40 kg, a u dospělých 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

<b>Indikace</b>	<b>Dávkování a délka léčby</b> (Viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze dospělí)	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg 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 nasycovací dávka 300 mg (tři 100 mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100 mg 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 100 mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100 mg 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 na 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 klasifikace chronického onemocnění jater dle Childa-Pugha) 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 ve věku do 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Posakonazol ve formě enterosolventních tablet lze užívat bez ohledu na jídlo (viz bod 5.2). Tablety mají být spolknuty celé a zapity 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 terfenadinem, astemizolem, cisapridem, pimozidem, halofantrinem nebo chinidinem, 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 reductázy 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

Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. 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 má být u pacientů s poruchou funkce jater užíván 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 přerušování léčby posakonazolem.

#### Prodloužení QTc

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.
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním.
- Sinusová bradykardie.
- Existující symptomatické arytmie.
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny 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

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dýchání lze o současném podávání posakonazolu s jakýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat, pouze pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávek 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 tehdy, když 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 přínos pro pacienta nepřeváží riziko (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

K dispozici jsou pouze omezené farmakokinetické údaje o použití u pacientů se závažnou

gastrointestinální dysfunkcí (např. závažné průjemové onemocnění). 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 Posaconazole Sandoz obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní 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 inhibitory (např. verapamil, cyklosporin, chinidin, klarithromycin, erythromycin atd.) nebo induktory (např. rifampicin, rifabutin, některá antiepileptika atd.) těchto eliminačních cest mohou 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 přínos pro pacienta nepřeváží riziko. 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 efavirenu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

#### *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 $H_2$ receptorů a inhibitory protonové pumpy*

Při současném podávání posakonazolu v tabletách s antacidy, antagonisty  $H_2$ -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, není třeba úprava dávkování posakonazolu v tabletách.

#### Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty 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<sub>max</sub> 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-li to možné, je třeba se mu vyhnout. Pokud je společné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi častý monitoring minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a 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 výsledkům biopsie tkání.

#### *Cyklosporin*

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžadovalo snížení jeho dávky. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucí 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). Následně mají být plazmatické hladiny cyklosporinu během současného podávání obou přípravků 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 antiretrovirů. Současné podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně) a atazanaviru (300 mg jednou denně) po dobu 7 dní 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 dní 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 projevů toxicity spojených s antiretrovirými 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 dní) 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 dní) 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 dní 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 v případě, že je posakonazol podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (např. 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 jiných azolových antimykotik je spojováno se zvýšenými hladinami digoxinu. Proto může posakonazol zvyšovat plazmatické koncentrace digoxinu a hladiny digoxinu je třeba při zahájení nebo přerušení léčby posakonazolem monitorovat.

*Deriváty sulfonylmočoviny*

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

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

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibitorem 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 dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibitoru CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C<sub>max</sub> venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4).

Viz SPC venetoklaxu.

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 samic 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 samečů potkanů v dávkách až 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, ospalost atd.), které mohou potenciálně ovlivnit řízení/obsluhování 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 > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických studií 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 koncentrátu 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 štěpu proti hostiteli (GvHD) nebo s jejím rizikem. Maximální doba expozice tabletové lékové formě byla 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 dní. 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 koncentrátu 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 záchranou léčbu a byla delší než u tablet nebo koncentrátu 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\*

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> Časté: Méně časté: Vzácné:	Neutropenie Trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny Hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
<b>Poruchy imunitního systému</b> Méně časté: Vzácné:	Alergické reakce Hypersenzitivní reakce
<b>Endokrinní poruchy</b> Vzácné:	Insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi Pseudoaldosteronismus
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> Časté: Méně časté:	Porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie Hyperglykemie, hypoglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b> Méně časté: Vzácné:	Abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku Psychotická porucha, deprese
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté: Méně časté: Vzácné:	Parestezie, závrať, somnolence, bolest hlavy, dysgeuzie Křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie Cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
<b>Poruchy oka</b> Méně časté: Vzácné:	Rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění Diplopie, skotom
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b> Vzácné:	Porucha sluchu
<b>Srdeční poruchy</b> Méně časté: Vzácné:	Syndrom dlouhého QT intervalu <sup>§</sup> , abnormální elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie Torsade de pointes, náhlá smrt, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
<b>Cévní poruchy</b> Časté: Méně časté: Vzácné:	Hypertenze Hypotenze, vaskulitida Plicní embolie, hluboká žilní trombóza
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> Méně časté: Vzácné:	Kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe Plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida

<b>Gastrointestinální poruchy</b> Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	Nauzea Zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort Pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroezofageální refluxní choroba, otok úst Gastrointestinální krvácení, ileus
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b> Časté: Méně časté: Vzácné:	Nárůst hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT) Hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce Jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, asterixis
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b> Časté: Méně časté: Vzácné: Není známo:	Vyrážka, svědění Ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie Stevens-Johnsonův syndrom, vesikulární vyrážka 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: Vzácné:	Akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený sérový kreatinin Renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b> Méně časté: Vzácné:	Menstruační poruchy Bolest prsů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> Časté: Méně časté: Vzácné:	Pyrexie (horečka), astenie, únava Otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, zánět sliznic 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 a koncentráty pro infuzní roztok.

<sup>§</sup> 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 koncem (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 na adresu Státní ústav 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 posakonazolem v tabletách nejsou žádné zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických studií užívali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1600 mg/den, nepozorovali 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 žádná 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: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*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 z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačují, že by posakonazol měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinických údajů však není tolik, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto původcům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V surveillance studii s > 3 000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC – minimum inhibitory concentration) *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 potřebné ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy *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 posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná terapie přinese přídavný prospěch pro pacienta.

#### Klinické zkušenosti

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

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

Pacienti byli léčeni posakonazolem (n=288) ve formě koncentráту pro infuzní roztok nebo tablet podávaným v dávce 300 mg denně (dvakrát denně 1. den). Pacienti ve skupině s komparátorem byli léčeni vorikonazolem (n=287) podávaným *i.v.* v dávce 6 mg/kg dvakrát denně 1. den, následované 4 mg/kg dvakrát denně nebo perorálně v dávce 300 mg dvakrát denně 1. den, následované 200 mg dvakrát denně. Medián doby trvání léčby byl 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populaci podle léčebného zaměru (ITT – intent-to-treat) (všichni jedinci, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva) dostávalo 288 pacientů posakonazol a 287 pacientů dostávalo vorikonazol. Úplná analýza souboru populace (FAS – full analysis set) je podskupinou všech subjektů v rámci ITT populace, která byla klasifikována nezávislým rozhodnutím jako s prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou: 163 subjektů s posakonazolem a 171 subjektů s vorikonazolem. Mortalita ze všech příčin a celková klinická odpověď v těchto dvou populacích je uvedena v tabulce 3 resp. 4.

**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	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)

ve 42. dni					
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 IB 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, kterým 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 průměrné 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), poté 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 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
<p>pC<sub>av</sub>: predikovaná C<sub>av</sub>  C<sub>av</sub> = průměrná koncentrace měřená v ustáleném stavu  *20 pacientů dostávalo 200 mg jednou denně (1. den 200 mg dvakrát denně)</p>				

### 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 terapie (Studie 0041) u invazivní aspergilózy u pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální lékové formy) 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>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

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

#### *Druhy rodu Fusarium*

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

#### *Chromoblastomykóza/Mycetom*

9 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*

11 z 16 pacientů bylo úspěšně léčeno (na konci léčby úplné 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 HSCT příjemců 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 dní). 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 léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní 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 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>	P-hodnota
<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>e</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 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky studovaného léčivého přípravku + 7 dní.

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 léčeni

**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 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky studovaného léčivého přípravku + 7 dní.

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 léčeni

V rámci Studie 1899 byla mortalita (z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) vs. 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;  $P=0,0413$ ).

#### Pediatriká populace

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

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

Bezpečnost a účinnost posakonazolu pro perorální suspenzi byla stanovena u pediatrikých 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 pediatrikých studií (viz bod 5.2). V pediatrikých studiích nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály spojené s používáním posakonazolu u pediatrikých pacientů (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost u pediatrikých 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 *Aspergillum* 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<sub>0-72 hodin</sub> a  $C_{max}$  v porovnání s podáním nalačno vyšší (51 % pro AUC<sub>0-72 hodin</sub> 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 má po podání ve formě tablety průměrný zdánlivý distribuční objem 394 litrů (42 %), pohybující se ve studiích na zdravých dobrovolnících v rozmezí 294-583 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 <sup>14</sup>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 300 mg 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 koncentráту 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 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Léčba invazivní aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1 780 (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 byla u pediatrických pacientů hodnocena v perorální suspenzi. Po podání 800 mg posakonazolu v perorální suspenzi denně v rozdělených dávkách při léčbě invazivních mykotických infekcí byla průměrná minimální 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 žádná farmakokinetická data. Obdobně byla ve studiích preventivního 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 koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností.  $C_{av}$  je u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg zvýšena o 19 %. Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg navrhuje 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]. Protože však 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 (třídy A dle Childa-Pugha), středně závažnou (třídy B dle Childa-Pugha) nebo závažnou (třídy C dle Childa-Pugha) 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 zvýšení expozice volnému posakonazolu je větší 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, účinky spojené s inhibicí syntézy steroidních hormonů se objevují ve studiích toxicity opakovaných dávek posakonazolu. 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.

Neuronální fosfolipidóza se objevila 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. 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 neznamenaají 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 2,1 násobně vyšší (potkani) a 8,5násobně vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách u lidí.

Studie ovlivnění reprodukčních schopností, peri- 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 karcinogenicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V neklinické studii s intravenózním podáním posakonazolu velmi mladým psům (dávkou 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 při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (4 dny až 9 měsíců věku) nebo při intravenózním podávání posakonazolu mladým psům (10 až 23 týdnů věku) pozorováno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu 1:1 (typ B)

Triethyl-citrát

Xylitol

Hyprolosa

Propyl-gallát

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelózy

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 uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

Tablety jsou baleny v Al/Al blistrech – 24 nebo 96 enterosolventních tablet v neperforovaných blistrech a 24x1 a 96x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech.

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

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

HDPE lahvičky 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**

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

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

26/528/18-C

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

Datum první registrace: 30. 10. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 5. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024