

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole Accord 100 mg gastrorezistentné tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Posaconazole Accord je indikovaný na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza

Posaconazole Accord gastrorezistentné tablety sú určené na použitie pri liečbe nasledujúcich hubových infekcií u pediatrických pacientov od 2 rokov veku s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg a u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením, ktoré je refraktérnym na amfotericín B alebo itraconazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- fuzarióza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo u pacientov, ktorí neznášajú amfotericín B;
- chromoblastomykóza a mycetóm u pacientov s ochorením refraktérnym na itraconazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itraconazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itraconazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú.

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

Posaconazole Accord je tiež indikovaný na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich pediatrických pacientov od 2 rokov veku s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg a u dospelých (pozri časti 4.2 a 5.1):

- pacienti, ktorí dostávajú remisnú indukčnú chemoterapiu pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) alebo myelodysplastických syndrómoch (MDS), u ktorých sa očakáva vývoj dlhotrvajúcej neutropénie a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií;
- príjemcovia transplantátu hematopoetických kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant, HSCT), ktorí podstupujú vysokodávkovú imunosupresívnu liečbu pre reakciu transplantátu proti príjemcovi (graft versus host disease, GVHD), a u ktorých je vysoké riziko vzniku invazívnych mykotických infekcií.

Informácie o použití pri orofaryngeálnej kandidóze sú uvedené v súhne charakteristických vlastností lieku Posaconazole AHCL perorálna suspenzia.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

### **Nezameniteľnosť medzi tabletami Posaconazole Accord a posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie**

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

Posakonazol je tiež dostupný vo forme perorálnej suspenzie s koncentráciou 40 mg/ml a 300 mg koncentrátu na infúzny roztok. Posakonazol vo forme tabliet poskytuje vo všeobecnosti vyššie plazmatické expozície liečivu ako posakonazol vo forme perorálnej suspenzie po najedení aj nalačno. Tablety sú preto uprednostňovanou liekovou formou na optimalizáciu plazmatických koncentrácií.

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

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

<b>Indikácia</b>	<b>Dávka a trvanie liečby</b> (pozri časť 5.2)
Liečba invazívnej aspergilózy (len pre dospelých)	Nárazová dávka 300 mg (tri 100 mg tablety alebo 300 mg koncentrát na infúzny roztok) dvakrát denne v prvý deň a potom 300 mg (tri 100 mg tablety alebo 300 mg koncentrát na infúzny roztok) jedenkrát denne. Každá dávka tabliet sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Odporúčané celkové trvanie liečby je 6 až 12 týždňov. V prípade klinickej indikácie je vhodný prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním.
Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie	Nárazová dávka 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi.
Profylaxia invazívnych mykotických infekcií	Nárazová dávka 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne v prvý deň, následne 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne. Každá dávka sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. Trvanie liečby je založené na zotavovaní sa z neutropénie alebo imunosupresie. U pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou alebo myelodysplastickými syndrómami sa má s profylaxiou liekom Posaconazole Accord začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať v nej ešte 7 dní po tom, ako počet neutrofilov stúpne nad 500 buniek na mm <sup>3</sup> .

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

Obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie pečene (vrátane triedy C klasifikácie chronického

ochorenia pečene podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu poukazujú na zvýšenú plazmatickú expozíciu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene, ale nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časti 4.4 a 5.2). Z dôvodu možnej vyššej plazmatickej expozície sa odporúča opatrnosť.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Posaconazole Accord sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou a nemajú sa drviť, žuvať ani rozlamovať.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

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

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

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Precitlivosť

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

#### Hepatálna toxicita

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

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

#### Sledovanie funkcie pečene

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

(zvlášť vyšetrenia funkcie pečene a bilirubín). Ak klinické prejavy a príznaky zodpovedajú vznikajúcemu ochoreniu pečene, má sa zväziť ukončenie liečby posakonazolom.

### Predĺženie QTc intervalu

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

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

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

### Liekové interakcie

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

### Midazolam a iné benzodiazepíny

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

### Toxicita vinkristínu

Súbežné podávanie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, s vinkristínom sa spája s neurotoxicitou a ďalšími závažnými nežiaducimi reakciami, vrátane záchvatov kŕčov, periférnej neuropatie, syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu a paralytického ilea. Použitie azolových antimykotík, vrátane posakonazolu, vyhrad'te pre pacientov dostávajúcich alkaloid z rodu *Vinca*, vrátane vinkristínu, u ktorých nie je žiadna alternatívna možnosť antimykotickej liečby (pozri časť 4.5).

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

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

### Toxicita venetoklaxu

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

### Plazmatická expozícia

Plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo forme tabliet sú vo všeobecnosti vyššie ako koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej suspenzii posakonazolu. U niektorých pacientov sa môžu plazmatické koncentrácie posakonazolu po podaní posakonazolu vo

forme tabliet v priebehu času zvýšiť (pozri časť 5.2).

### Dysfunkcia gastrointestinálneho traktu

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

### Pomocné látky

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv iných liekov na posakonazol

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

#### *Rifabutín*

Rifabutín (300 mg jedenkrát denne) znížil  $C_{max}$  (maximálna plazmatická koncentrácia) posakonazolu na 57 % a AUC (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie podľa času) na 51 %. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu posakonazolu a rifabutínu a podobných induktorov (napr. rifampicín), pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko. Pozri aj nižšie uvedené informácie o účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutínu.

#### *Efavirenz*

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

#### *Fosamprenavir*

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

#### *Fenytoín*

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

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

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

### Vplyv posakonazolu na iné lieky

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

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

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

#### *Námeľové alkaloidy*

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

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

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

#### *Alkaloidy z rodu Vinca*

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

#### *Rifabutín*

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

#### *Sirolimus*

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

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

#### *Cyklosporín*

U pacientov po transplantácii srdca na stabilnej dávke cyklosporínu, 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie jedenkrát denne zvýšilo koncentrácie cyklosporínu, čo vyžadovalo zníženie dávky. V štúdiách klinickej účinnosti sa hlásili prípady zvýšenia hladín cyklosporínu vedúce k závažným nežiaducim reakciám, vrátane nefrotoxicity a jedného fatálneho prípadu leukoencefalopatie. Keď sa s liečbou posakonazolom začína u pacientov, ktorí už dostávajú cyklosporín, dávka cyklosporínu sa má znížiť (napr. na asi tri štvrtiny súčasnej dávky). Následne je potrebné starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, a to počas súbežného podávania a po ukončení liečby posakonazolom, a dávku cyklosporínu upraviť podľa potreby.

#### *Takrolimus*

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

#### *Inhibítory HIV proteázy*

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

#### *Midazolam a iné benzodiazepíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4*

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

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

*Blokátory kalciového kanála metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. diltiazem,*



*verapamil, nifedipín, nifedipín)*

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

*Digoxín*

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

*Deriváty sulfonylmočoviny*

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

### **Kyselina all-trans retinová (ATRA) alebo tretinoín**

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

*Venetoklax*

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

Pozri SPC venetoklaxu.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

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

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

### Dojčenie

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

### Fertilita

Posakonazol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov pri dávkach až do 180 mg/kg (3,4-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,6-násobok dávkovania 300 mg tablety na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u pacientov). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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

##### *Posakonazol vo forme tabliet*

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet sa skúmala u 104 zdravých dobrovoľníkov a 230 pacientov zaradených do klinického skúšania antimykotickej profylaxie.

Bezpečnosť posakonazolu vo forme koncentrátu na infúzny roztok a posakonazolu vo forme tabliet sa hodnotila u 288 pacientov a zdravých dobrovoľníkov zaradených do klinického skúšania liečby invazívnej aspergilózy, z ktorých 161 pacientov dostávalo koncentrát na infúzny roztok a 127 pacientov dostávalo tabletovú liekovú formu.

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

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

Bezpečnosť posakonazolu vo forme tabliet a infúzneho koncentrátu sa tiež skúmala v kontrolovanej štúdií liečby invazívnej aspergilózy. Maximálne trvanie liečby invazívnej aspergilózy bolo podobné ako pri liečbe perorálnou suspenziou pri záchranej liečbe a bolo dlhšie ako pri profylaxii tabletami alebo infúznym koncentrátom.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

<b>Poruchy imunitného systému</b> Menej časté: Zriedkavé:	alergická reakcia reakcia z precitlivenosti
<b>Poruchy endokrinného systému</b> Zriedkavé:	insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi pseudoaldosteronizmus
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> Časté: Menej časté:	nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia
<b>Psychické poruchy</b> Menej časté: Zriedkavé:	abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia
<b>Poruchy nervového systému</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa
<b>Poruchy oka</b> Menej časté: Zriedkavé:	rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b> Zriedkavé:	porucha sluchu
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b> Menej časté: Zriedkavé:	syndróm dlhého QT intervalu <sup>§</sup> , abnormálny elektrokardiogram <sup>§</sup> , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu
<b>Poruchy ciev</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	hypertenzia hypotenzia, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hĺbkových žíl
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> Menej časté: Zriedkavé:	kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b> Veľmi časté: Časté: Menej časté: Zriedkavé:	nauzea vracanie, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach, flatulencia, zápcha, anorektálny diskomfort pankreatitída, abdominálna distenzia, enteritída, diskomfort v epigastriu, eruktácia, gastroezofágová refluxová choroba, opuch úst gastrointestinálne krvácanie, ileus
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	zvýšené hodnoty výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená GGT) hepatocelulárne poškodenie, hepatitída, žltáčka, hepatomegália, cholestáza, hepatálna toxicita, abnormálna funkcia pečene zlyhávanie pečene, cholestatická hepatitída, hepatosplenomegália, citlivosť pečene, asterixis

<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	vyrážka, pruritus ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petechie Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> Menej časté:	bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b> Menej časté: Zriedkavé:	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b> Menej časté: Zriedkavé:	porucha menštruácie bolesť prsníka
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> Časté: Menej časté: Zriedkavé:	pyrexia (horúčka), asténia, únava edém, bolesť, triaška, nevoľnosť, diskomfort v hrudníku, neznášanlivosť liečiva, pocit nervozity, zápal sliznice edém jazyka, edém tváre
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> Menej časté:	zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka

\* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách a infúznom koncentráte.

§ Pozri časť 4.4.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Počas sledovania po uvedení posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na trh sa hlásilo závažné poškodenie pečene s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním posakonazolom vo forme tabliet.

V klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí dostávali posakonazol vo forme perorálnej suspenzie v dávkach až do 1 600 mg/deň, nevyskytli žiadne iné nežiaduce reakcie ako tie, ktoré sa hlásili u pacientov dostávajúcich nižšie dávky. Náhodné predávkovanie sa zaznamenalo u jedného pacienta, ktorý užíval 1 200 mg posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie dvakrát denne počas 3 dní.

Skúšajúci nepozoroval žiadne nežiaduce reakcie.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazol a deriváty tetrazolu, ATC kód: J02AC04.

### Mechanizmus účinku

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

### Mikrobiológia

Preukázalo sa, že posakonazol je *in vitro* účinný proti nasledujúcim mikroorganizmom: druhy *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačujú, že posakonazol je účinný proti druhom *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; klinické údaje v súčasnosti sú však príliš obmedzené na to, aby sa dala posúdiť účinnosť posakonazolu proti týmto vyvolávajúcim druhom.

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

### Rezistencia

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

Epidemiologické kritické (Epidemiological Cut-off, ECOFF) hodnoty pre druhy *Aspergillus*  
ECOFF hodnoty pre posakonazol, ktoré odlišujú populáciu divokého typu od izolátov so získanou rezistenciou, sa určili metódami EUCAST.

EUCAST ECOFF hodnoty:

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

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

### Hraničné hodnoty

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

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

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

### Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

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

### Klinická skúsenosť

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Populácia	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdiel* (95% IS)
	N	Úspech (%)	N	Úspech (%)	
FAS populácii v 12. týždni					
<p>* Úspešná celková klinická odpoveď bola definovaná ako prežívanie s čiastočnou alebo celkovou odpoveďou.</p> <p>Upravený liečebný rozdiel na základe metódy podľa Miettinen a Nurminen stratifikovanej podľa randomizačného faktora (riziko úmrtnosti/nepriaznivého výsledku) s použitím Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej schémy štatistického váženía.</p>					

### Súhrn premostujúcej štúdie posakonazolu vo forme tabliet

Štúdia 5 615 bola nekomparatívna multicentrická štúdia vykonaná na zhodnotenie farmakokinetických vlastností, bezpečnosti a znášateľnosti posakonazolu vo forme tabliet. Štúdia 5 615 sa vykonala

v podobnej populácii pacientov, ako bola populácia, ktorá sa v minulosti skúmala v rámci pívotného klinického programu s posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie. Údaje týkajúce sa farmakokinetiky a bezpečnosti zo štúdie 5 615 sa premostili na existujúce údaje (vrátane údajov týkajúcich sa účinnosti) pri perorálnej suspenzii.

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

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

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

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

	Posakonazol vo forme tabliet	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie		
	Profylaxia pri AML a HSCT štúdia 5 615	Profylaxia pri GVHD štúdia 316	Profylaxia pri neutropénii štúdia 1 899	Liečba - invazívna aspergilóza štúdia 0041
	300 mg jedenkrát denne (300 mg dvakrát denne v 1. deň)*	200 mg trikrát denne	200 mg trikrát denne	200 mg štyrikrát denne (u hospitalizovaných), potom 400 mg dvakrát denne

Kvartil	Rozsah pCav (ng/ml)	Rozsah Cav (ng/ml)	Rozsah Cav (ng/ml)	Rozsah Cav (ng/ml)
Q1	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
Q4	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010

pCav: predpokladaná Cav  
Cav = priemerná koncentrácia pri meraní v rovnovážnom stave  
\*20 pacientov dostávalo 200 mg jedenkrát denne (200 mg dvakrát denne v 1. deň)

### Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

#### *Invazívna aspergilóza*

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

Ako je uvedené v tabuľke 6, úspešná odpoveď (úplná alebo čiastočná) na konci liečby sa pozorovala u 42 % pacientov liečených posakonazolom v porovnaní s 26 % v externej skupine. Toto však nebola prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná štúdia, a preto sa na všetky porovnania s externou kontrolnou skupinou treba pozeráť obozretne.

**Tabuľka 6.** Celková účinnosť posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie na konci liečby invazívnej aspergilózy v porovnaní s externou kontrolnou skupinou

	Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie	Externá kontrolná skupina
Celková odpoveď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Úspešnosť podľa druhu</b> Všetky mykologicky potvrdené druhy <i>Aspergillus</i> <sup>2</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. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

<sup>2</sup> Zahŕňa iné, menej časté druhy alebo neznáme druhy

#### *Druhy Fusarium*

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

#### *Chromoblastomykóza/mycetóm*

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

#### *Kokcidiodomykóza*

11 zo 16 pacientov sa úspešne liečilo (na konci liečby úplné alebo čiastočné vymiznutie prejavov



a príznakov prítomných na začiatku liečby) posakonazolom vo forme perorálnej suspenzie 800 mg/deň v rozdelených dávkach s mediánom podávania 296 dní a až do 460 dní.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

**Tabuľka 8.** Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

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

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

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

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

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

d: Všetci randomizovaní pacienti

e: Všetci liečení pacienti

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

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

### Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s posakonazolom vo forme tabliet v pediatrickej populácii.

V štúdii liečby invazívnej aspergilózy boli traja pacienti vo veku 14–17 rokov liečení posakonazolom vo forme koncentráту na infúzny roztok a tabliet v dávke 300 mg/deň (dvakrát denne v 1. deň a následne jedenkrát denne).

Bezpečnosť a účinnosť posakonazolu (gastrorezistentný prášok a rozpúšťadlo na perorálnu suspenziu posakonazolu, koncentrát na infúzny roztok posakonazolu) boli stanovené u pediatrických pacientov vo veku 2 až 18 rokov. Použitie posakonazolu v týchto vekových skupinách je podporené dôkazmi z adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdií posakonazolu s dospelými a z farmakokinetických a bezpečnostných údajov z pediatrických štúdií (pozri časť 5.2). V pediatrických štúdiách neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály spojené s použitím posakonazolu u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). Bezpečnosť a účinnosť u pediatrických pacientov vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.

Nie sú dostupné žiadne údaje.

### Hodnotenie elektrokardiogramu

Viacnásobné, časovo zodpovedajúce EKG zozbierané počas 12-hodinového obdobia pred podaním posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a v priebehu jeho podávania (400 mg dvakrát denne s jedlom s vysokým obsahom tuku) sa získali od 173 zdravých dobrovoľníkov, mužov a žien, vo veku od 18 do 85 rokov. Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné zmeny priemerného QTc (Fridericia) intervalu oproti východiskovým meraniam.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

### Absorpcia

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

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

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Posakonazol sa po podaní tabliet eliminuje pomaly s priemerným polčasom ( $t_{1/2}$ ) 29 hodín (rozsah 26 až 31 hodín) a s priemerným zdanlivým klírensom v rozmedzí od 7,5 do 11 l/hod. Po podaní <sup>14</sup>C-posakonazolu sa rádioaktívne značená dávka zachytila predovšetkým v stolici (77 % rádioaktívne značenej dávky), pričom hlavnou zložkou bola materská látka (66 % rádioaktívne značenej dávky).

Vylučovanie obličkami je menej významnou cestou eliminácie, pričom 14 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo do moču (< 0,2 % rádioaktívne značenej dávky je materská látka). Plazmatické koncentrácie rovnovážneho stavu sa dosiahnu v 6. deň pri dávke 300 mg (jedenkrát denne po nárazovej dávke dvakrát denne v 1. deň).

### Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

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

**Tabuľka 9.** Populačný predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrácií posakonazolu v rovnovážnom stave u pacientov po podávaní posakonazolu vo forme koncentráту na infúzny roztok alebo tabliet v dávke 300 mg denne (dvakrát denne v 1. deň)

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

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

#### *Deti (< 18 rokov)*

Pre posakonazol vo forme tabliet sú k dispozícii obmedzené (n = 3) skúsenosti u pediatrických pacientov.

U pediatrických pacientov sa hodnotila farmakokinetika posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Po podaní posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie 800 mg denne v rozdelených dávkach na liečbu invazívnych mykotických infekcií boli priemerné minimálne plazmatické koncentrácie u 12 pacientov vo veku 8 – 17 rokov (776 ng/ml) podobné koncentráciám u 194 pacientov vo veku 18 – 64 rokov (817 ng/ml). K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov vo veku menej ako 8 rokov. Podobne v štúdiách profylaxie bola priemerná koncentrácia (average concentration, C<sub>av</sub>) posakonazolu v rovnovážnom stave u desiatich dospievajúcich (vo veku 13 – 17 rokov) porovnateľná s C<sub>av</sub> dosiahnutou u dospelých (≥ 18 rokov).

#### *Pohlavie*

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

#### *Staršie osoby*

Medzi mladšími a geriatrickými pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti. Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s vekom. C<sub>av</sub> posakonazolu je vo všeobecnosti porovnateľná u mladých a starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov); C<sub>av</sub> je však zvýšená o 11 % u pacientov vo výrazne pokročilom veku (≥ 80 rokov). Pacientov vo výrazne pokročilom veku (≥ 80 rokov) sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt nežiaducich udalostí.

Farmakokinetika posakonazolu vo forme tabliet je porovnateľná u mladých a starších osôb (vo veku ≥ 65 rokov).

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

#### *Rasa*

K dispozícii nie sú dostatočné údaje týkajúce sa posakonazolu vo forme tabliet a rozdielov medzi rasami.

V porovnaní s osobami bielej rasy bol u osôb čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a C<sub>max</sub> posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Bezpečnostný profil posakonazolu u osôb čiernej a bielej rasy bol však podobný.

#### *Hmotnosť*

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s hmotnosťou. U pacientov s hmotnosťou > 120 kg je C<sub>av</sub> znížená o 25 % a u pacientov s hmotnosťou < 50 kg je C<sub>av</sub> zvýšená o 19 %. Pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 120 kg sa preto odporúča pozorne sledovať na výskyt

prielomových mykotických infekcií.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Po podaní jednorazovej dávky posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie sa nepozoroval žiadny vplyv miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek ( $n = 18$ ,  $Cl_{Cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetiku posakonazolu; preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 6$ ,  $Cl_{Cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bola AUC posakonazolu veľmi variabilná [CV > 96 % (variačný koeficient)] v porovnaní s inými renálnymi skupinami [CV < 40 %]. Keďže sa však posakonazol významne nevylučuje obličkami, neočakáva sa vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku posakonazolu a neodporúča sa žiadna úprava dávky. Posakonazol sa neodstraňuje hemodialýzou.

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti po opakovanom podávaní u opíc pri maximálnych plazmatických koncentráciách 8,5-násobne vyšších, ako sú koncentrácie, ktoré sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, sa nepozorovali žiadne účinky na elektrokardiogram, vrátane QT a QTc intervalov. Vo farmakologickej štúdiu bezpečnosti po opakovanom podávaní u potkanov pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach, echokardiografia neodhalila žiadny náznak srdcovej dekompenzácie. Zvýšený systolický a arteriálny krvný tlak (až do 29 mmHg) sa pozoroval u potkanov pri systémových expozíciách 2,1-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 8,5-násobne vyšších.

Vykonal sa reprodukčné štúdie a štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov. Pri

expozíciách nižších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, spôsobil posakonazol kostrové zmeny a malformácie, dystokiu, predĺženie gestácie a zníženie priemerného počtu potomkov a postnatálnej životaschopnosti. U králikov bol posakonazol embryotoxický pri expozíciách vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach. Rovnako ako pri iných azolových antimykotikách, sa tieto účinky na reprodukciu považujú za spôsobené účinkom na steroidogézu, ktorý súvisí s liečbou.

Posakonazol nebol v *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxický. Štúdie karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V neklinickej štúdiu používajúcej intravenózne podávanie posakonazolu u veľmi mladých psov (dávkovanie od 2 – 8 týždňov veku) bolo pozorované zvýšenie incidencie zväčšenia mozgovej komory u liečených zvierat oproti kontrolným zvieratám. Po následnom 5-mesačnom období bez liečby nebol pozorovaný žiaden rozdiel v incidencii zväčšenia mozgovej komory medzi kontrolou a liečenými zvieratami. Nevyskytli sa žiadne neurologické abnormality, abnormality správania ani vývoja u psov s týmto nálezom. Podobný nález na mozgu nebol pozorovaný pri perorálnom podávaní posakonazolu juvenilným psom (4 dni až 9 mesiacov veku) ani intravenóznom podávaní posakonazolu juvenilným psom (10 týždňov až 23 týždňov veku). Klinický význam tohto nálezu nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)  
trietyltrát (E1505)  
xylitol (E967)  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
propylgalát (E310)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
sodná soľ stearylumarátu

#### Obal tablety

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec (E553b)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Trojité (PVC/PE/PVdC) biely nepriehľadný hliníkový blister alebo perforovaný jednodávkový blister v škatuliach po 24 alebo 96 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,  
08039 Barcelona, Španielsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1379/001-004

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

Dátum prvej registrácie: 25. júla 2019  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area  
2643 Nicosia  
CYPRUS

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
ŠPANIELSKO

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
HOLANDSKO

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, POĽSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Posaconazole Accord 100 mg gastrorezistentné tablety  
posakonazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá gastrorezistentná tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

24 gastrorezistentných tabliet  
96 gastrorezistentných tabliet

24 x 1 gastrorezistentných tabliet  
96 x 1 gastrorezistentných tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE POTREBNÉ**

Perorálna suspenzia a tablety posakonazolu NIE sú zameniteľné.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,  
08039 Barcelona,  
Španielsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/19/1379/001  
EU/1/19/1379/002  
EU/1/19/1379/003  
EU/1/19/1379/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Posaconazole Accord 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Posaconazole Accord 100 mg gastrorezistentné tablety

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Posaconazole Accord 100 mg gastrorezistentné tablety  
posakonazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Accord

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Posaconazole Accord 100 mg gastrorezistentné tablety posakonazol

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Posaconazole Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Posaconazole Accord
3. Ako užívať Posaconazole Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Posaconazole Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Posaconazole Accord a na čo sa používa**

Posaconazole Accord obsahuje liečivo nazývané posakonazol. To patrí do skupiny liekov nazývaných „antimykotiká“. Používa sa na predchádzanie a na liečbu mnohých rôznych hubových infekcií.

Tento liek účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast niektorých typov húb, ktoré môžu spôsobiť infekcie.

Posaconazole Accord sa môže používať u dospelých na liečbu hubových infekcií spôsobených hubami zo skupiny *Aspergillus*.

Posaconazole Accord možno použiť u dospelých a detí od 2 rokov veku s telesnou hmotnosťou nad 40 kg na liečbu nasledujúcich typov hubových infekcií:

- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi amfotericínom B alebo itrakonazolom alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Fusarium*, ktoré sa nezlepšili počas liečby amfotericínom B alebo ak sa liečba amfotericínom B musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubami, vyvolávajúcimi ochorenia známe ako „chromoblastomykóza“ a „mycotóm“, ktoré sa nezlepšili počas liečby itrakonazolom alebo ak sa liečba itrakonazolom musela zastaviť;
- infekcie spôsobené hubou nazývanou *Coccidioides*, ktoré sa nezlepšili počas liečby jedným alebo viacerými z nasledujúcich liekov: amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo ak sa liečba týmito liekmi musela zastaviť.

Tento liek sa môže tiež používať na predchádzanie hubovým infekciám u dospelých a detí od 2 rokov veku s telesnou hmotnosťou nad 40 kg, u ktorých je vysoké riziko vzniku hubovej infekcie, ako sú napr.:

- pacienti, ktorí majú slabý imunitný systém z dôvodu podstupovania chemoterapie pri „akútnej myeloblastovej leukémii“ (AML) alebo „myelodysplastických syndrónoch“

- (MDS);
- pacienti, ktorí podstupujú „liečbu vysokými dávkami imunosupresívnych liekov“ (liečba znižujúca obranyschopnosť tela) po „transplantácii krvotvorných kmeňových buniek“ (HSCT).

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Posaconazole Accord

### Neužívajte Posaconazole Accord

- ak ste alergický na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak užívate terfenadín, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrín, chinidín, akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín alebo „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín.
- ak ste práve začali užívať venetoklax alebo vám pomaly zvyšujú dávku venetoklaxu na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Posaconazole Accord neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Posaconazole Accord.

Viac informácií, vrátane informácií týkajúcich sa iných liekov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať s liekom Posaconazole Accord, si pozrite v časti „Iné lieky a Posaconazole Accord“ nižšie.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Posaconazole Accord, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali alergickú reakciu na iný liek proti hubovej infekcii, ako napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol alebo vorikonazol;
- máte alebo ste niekedy mali problémy s pečeňou. Môže byť potrebné, aby vám počas užívania tohto lieku urobili vyšetrenia krvi;
- sa u vás vyvinula silná hnačka alebo vracanie, pretože tieto stavy môžu znižovať účinnosť tohto lieku;
- máte neobvyklú krivku srdcového rytmu (EKG), ktorá odzrkadľuje problém nazývaný dlhý QTc interval;
- máte slabosť srdcového svalu alebo zlyhávanie srdca;
- máte veľmi pomalý tlkot srdca;
- máte poruchu srdcového rytmu;
- máte akýkoľvek problém s hladinami draslíka, horčíka alebo vápnika v krvi;
- užívate vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (lieky používané na liečbu rakoviny).
- užívate venetoklax (liek používaný na liečbu rakoviny).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Posaconazole Accord.

Ak sa u vás počas užívania lieku Posaconazole Accord objaví silná hnačka alebo vracanie, okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, pretože to môže spôsobiť, že liek prestane správne účinkovať. Viac informácií si pozrite v časti 4.

### Deti

Posaconazole Accord sa nesmie používať u detí mladších ako 2 roky.

### Iné lieky a Posaconazole Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Posaconazole Accord neužívajte, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich:**

- terfenadín (používa sa na liečbu alergií);
- astemizol (používa sa na liečbu alergií);
- cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov);
- pimozid (používa sa na liečbu príznakov Tourettovej choroby a duševnej choroby);
- halofantrín (používa sa na liečbu malárie);
- chinidín (používa sa na liečbu neobvyklého srdcového rytmu).

Posaconazole Accord môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k veľmi vážnym zmenám vo vašom srdcovom rytme.

- akékoľvek lieky, ktoré obsahujú „námeľové alkaloidy“, ako napr. ergotamín alebo dihydroergotamín, používané na liečbu migrén. Posaconazole Accord môže zvýšiť množstvo týchto liekov v krvi, čo môže viesť k závažnému zníženiu prietoku krvi vo vašich prstoch na ruke alebo na nohe a môže spôsobiť ich poškodenie;
- „statíny“, ako napr. simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín, ktoré sa používajú na liečbu vysokého cholesterolu.
- venetoklax pri používaní na začiatku liečby typu rakoviny, chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, Posaconazole Accord neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dalšie lieky

Pozrite si vyššie uvedený zoznam liekov, ktoré sa nesmú užívať počas užívania lieku Posaconazole Accord. Okrem liekov vymenovaných vyššie existujú ďalšie lieky, ktoré so sebou nesú riziko problémov s rytmom, ktoré môže byť väčšie, ak sa užívajú s liekom Posaconazole Accord. Uistite sa, prosím, že ste vášmu lekárovi povedali o všetkých liekoch, ktoré užívate (viazané na lekársky predpis alebo nie).

Niektoré lieky môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov lieku Posaconazole Accord zvyšovaním množstva lieku Posaconazole Accord v krvi.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinnosť lieku Posaconazole Accord znižovaním množstva lieku Posaconazole Accord v krvi:

- rifabutín a rifampicín (používajú sa na liečbu niektorých infekcií). Ak už užívate rifabutín, bude potrebné, aby vám urobili vyšetrenie krvi a bude potrebné, aby ste si všímali niektoré možné vedľajšie účinky rifabutínu;
- fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo primidón (používané na liečbu alebo predchádzanie kŕčom);
- efavirenz a fosamprenavir, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV.

Posaconazole Accord môže zvyšovať riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov zvyšovaním množstva týchto liekov v krvi. Tieto lieky zahŕňajú:

- vinkristín, vinblastín a iné „alkaloidy z rodu *Vinca*“ (používajú sa na liečbu rakoviny);
- venetoklax (používa sa na liečbu rakoviny);
- cyklosporín (používa sa počas transplantáčného zákroku alebo po ňom);
- takrolimus a sirolimus (používajú sa počas transplantáčného zákroku alebo po ňom);
- rifabutín (používa sa na liečbu niektorých infekcií);
- lieky používané na liečbu HIV nazývané inhibítory proteázy (vrátane lopinaviru a atazanaviru, ktoré sa podávajú s ritonavírom);
- midazolam, triazolam, alprazolam alebo ďalšie „benzodiazepíny“ (používajú sa ako sedatíva alebo na uvoľnenie svalov);
- diltiazem, verapamil, nifedipín, nifedipín alebo ďalšie „blokátory vápnikového kanála“ (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku);
- digoxín (používa sa na liečbu zlyhávania srdca);

- glipizid alebo ďalšie „deriváty sulfonylmočoviny“ (používajú sa na liečbu vysokého krvného cukru);
- kyselina all-trans retinová (ATRA), nazývaná aj tretinoín (používa sa na liečbu niektorých rakovín krvi).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Posaconazole Accord.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Posaconazole Accord. Neužívajte Posaconazole Accord, ak ste tehotná, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania tohto lieku používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak počas užívania lieku Posaconazole Accord otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Počas užívania lieku Posaconazole Accord nedojčite. Je to z toho dôvodu, že sa malé množstvá môžu dostať do materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas užívania lieku Posaconazole Accord môžete pociťovať závrat, ospalosť alebo mať rozmazané videnie, čo môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje, či obsluhovať stroje. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte akékoľvek nástroje ani neobsluhujte akékoľvek stroje a kontaktujte svojho lekára.

### **Posaconazole Accord obsahuje sodík**

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

## **3. Ako užívať Posaconazole Accord**

Nezamietajte **tablety** lieku Posaconazole Accord a **perorálnu suspenziu** posaconazolu bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom alebo lekárnikom, pretože to môže viesť k nedostatočnej účinnosti alebo k zvýšenému riziku vedľajších účinkov.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Akú dávku užívať**

Zvyčajná dávka je 300 mg (tri 100 mg tablety) dvakrát denne počas prvého dňa, následne potom 300 mg (tri 100 mg tablety) jedenkrát denne.

Dĺžka liečby môže závisieť od typu infekcie, ktorú máte a váš lekár ju môže individuálne upravovať. Bez predchádzajúcej konzultácie s vaším lekárom si sami neupravujte svoju dávku ani nemeňte svoj liečebný režim.

### **Užívanie tohto lieku**

- Tabletu prehltnite vcelku a zapite ju vodou.
- Tabletu nedrvtvte, nežuvajte, nerozlamujte ani nerozpúšťajte.
- Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **Ak užijete viac lieku Posaconazole Accord, ako máte**

Ak si myslíte, že ste užili príliš veľa lieku Posaconazole Accord, porozprávajte sa s lekárom alebo ihneď choďte do nemocnice.

### **Ak zabudnete užiť Posaconazole Accord**

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete.
- Ak je však už takmer čas na vašu ďalšiu dávku, vynechanú dávku preskočte a vráťte sa k vášmu pravidelnému režimu.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárniko alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

### **Závažné vedľajšie účinky**

**Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:**

- nauzea alebo vracanie (pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť), hnačka, prejavy problémov s pečeňou – zahŕňajú zožltnutie vašej pokožky alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč alebo svetlú stolicu, nevoľnosť bez akéhokoľvek dôvodu, problémy so žalúdkom, stratu chuti do jedla alebo nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, ktoré sa prejavujú vo vyšetreniach krvi,
- alergická reakcia.

### **Ďalšie vedľajšie účinky**

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

#### Časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmena v hladine solí vo vašej krvi, ktorá sa prejavuje vo vyšetreniach krvi - prejavy zahŕňajú pocit zmätenosti alebo slabosti,
- neobvyklé pocity na pokožke, ako napr. znecitlivenie, brnenie, svrbenie, mravčenie, pichanie alebo pálenie,
- bolesť hlavy,
- nízke hladiny draslíka – prejavujú sa vo vyšetreniach krvi,
- nízke hladiny horčíka – prejavujú sa vo vyšetreniach krvi,
- vysoký krvný tlak,
- strata chuti do jedla, bolesť žalúdka alebo žalúdočné ťažkosti, plynatosť, sucho v ústach, zmeny vnímania chuti,
- pálenie záhy (pocit pálenia v hrudníku, stúpajúci do hrdla),
- nízky počet „neutrofilov“, typ bielych krviniek (neutropénia) - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií a môže sa prejavovať vo vyšetreniach krvi,
- horúčka,
- pocit slabosti, závratu, únavy alebo ospalosti,
- vyrážka,
- svrbenie,
- zápcha,
- nepríjemné pocity v oblasti konečníka.

#### Menej časté: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- anémia - prejavy zahŕňajú bolesti hlavy, pocit únavy alebo závratu, dýchavičnosť alebo bledý vzhľad a nízku hladinu hemoglobínu, ktorá sa prejavuje vo vyšetreniach krvi,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorá sa prejavuje vo vyšetreniach krvi – môže to viesť ku krvácaniu,
- nízky počet „leukocytov“, typ bielych krviniek (leukopénia), ktorý sa prejavuje vo vyšetreniach

- krvi - môže to u vás zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií,
- vysoký počet „eozinofilov“, typ bielych krviniek (eozinofília) – môže to nastať, ak máte zápal,
- zápal krvných ciev,
- problémy so srdcovým rytmom,
- kŕče (záchvaty),
- poškodenie nervov (neuropatia),
- neobvyklý rytmus srdca - prejaví sa na zázname srdca (EKG), búšenie srdca, pomalý alebo rýchly tlkot srdca, vysoký alebo nízky krvný tlak,
- nízky krvný tlak,
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) – môže to vyvolať silnú bolesť žalúdka,
- prerušenie zásobovania sleziny kyslíkom (infarkt sleziny) – môže to vyvolať silnú bolesť žalúdka,
- závažné problémy s obličkami - prejavy zahŕňajú vylučovanie väčšieho alebo menšieho objemu moču, ktorý je odlišnej farby ako zvyčajne,
- vysoké hladiny kreatinínu v krvi - prejaví sa vo vyšetreniach krvi,
- kašeľ, štikútanie,
- krvácania z nosa,
- silná ostrá bolesť hrudníka pri nádychu (pleuritická bolesť),
- opuch lymfatických uzlín (lymfadenopatia),
- zníženie vnímania citlivosti, najmä na pokožke,
- tras,
- vysoké alebo nízke hladiny cukru v krvi,
- rozmazané videnie, citlivosť na svetlo,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- vriedky v ústach,
- triaška, celkový pocit choroby,
- bolesť, bolesť chrbta alebo bolesť krku, bolesť v rukách alebo nohách,
- zadržiavanie vody (opuch),
- problémy s menštruáciou (neobvyklé krvácanie z pošvy),
- neschopnosť spať (nespavosť),
- úplná alebo čiastočná neschopnosť rozprávať,
- opuch úst,
- neobvyklé sny alebo ťažkosti so spánkom,
- problémy s koordináciou alebo rovnováhou,
- zápal sliznice,
- upchatý nos,
- ťažkosti s dýchaním,
- nepríjemný pocit v hrudníku,
- pocit nafúknutia,
- mierna až silná nevoľnosť, vracanie, kŕče a hnačka, zvyčajne zapríčinené vírusom,
- bolesť žalúdka,
- grganie,
- pocit nervozity.

Zriedkavé: nasledujúce vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal pľúc - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti a tvorbu sfarbeného hlienu,
- vysoký krvný tlak v krvných cievach v pľúcach (pľúcna hypertenzia), môže to spôsobiť závažné poškodenie vašich pľúc a srdca,
- problémy s krvou, ako napr. nezvyčajné zrážanie krvi alebo predĺžený čas krvácania,
- závažné alergické reakcie vrátane rozsiahlej kožnej vyrážky s pľuzgiermi a olupovania kože,
- problémy s duševným zdravím, ako napr. počutie hlasov a videnie vecí, ktoré nie sú skutočné, mdloba,
- problémy s myslením alebo rozprávaním, trhavé pohyby, najmä v rukách, ktoré nie je možné ovládať,
- cievna mozgová príhoda - prejavy zahŕňajú bolesť, slabosť, znecitlivenie alebo brnenie v končatinách,

- slepá alebo tmavá škvrna vo vašom zornom poli,
- zlyhávanie srdca alebo srdcový infarkt, ktorý môže viesť k zástave srdca a smrti, problémy so srdcovým rytmom s náhlou smrťou,
- krvné zrazeniny vo vašich nohách (trombóza hĺbkových žíl) - prejavy zahŕňajú intenzívnu bolesť alebo opuch nôh,
- krvné zrazeniny vo vašich pľúcach (pľúcna embólia) - prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti alebo bolesť pri dýchaní,
- krvácanie do žalúdka alebo čreva - prejavy zahŕňajú vracanie krvi alebo vylučovanie krvi stolicou,
- nepriechodnosť čreva (intestinálna obštrukcia), najmä v časti nazývanej „ileum“. Nepriechodnosť bude brániť prechodu obsahu vášho čreva do spodnej časti čreva, prejavy zahŕňajú pocit nafúknutia, vracanie, silnú zápchu, stratu chuti do jedla a kŕče,
- „hemolyticko-uremický syndróm“, pri ktorom sa rozpadávajú červené krvinky (hemolýza), ku ktorému môže dôjsť so zlyhaním obličiek alebo bez neho,
- „pancytopénia“, nízky počet všetkých krviniek (červené a biele krvinky a krvné doštičky), čo sa prejaví vo vyšetreniach krvi,
- veľké purpurové fľaky na koži (trombotická trombocytopenická purpura),
- opuch tváre alebo jazyka,
- depresia,
- dvojité videnie,
- bolesť prsníka,
- nedostatočná činnosť nadobličiek – môže to spôsobiť slabosť, únavu, stratu chuti do jedla, zmenu farby pokožky,
- nedostatočná činnosť podmozgovej žľazy – môže to spôsobiť nízke hladiny niektorých hormónov v krvi, ktoré majú vplyv na funkciu mužských alebo ženských pohlavných orgánov,
- problémy so sluchom,
- pseudoaldosteronizmus, ktorý spôsobuje vysoký krvný tlak s nízkou hladinou draslíka (prejaví sa vo vyšetrení krvi).

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- niektorí pacienti tiež hlásili, že sa po užití lieku Posaconazole Accord cítili zmätení.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj **priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Posaconazole Accord**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.



## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Posaconazole Accord obsahuje

Liečivo je posakonazol. Každá tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Ďalšie zložky sú: kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1), trietylitrát (E1505), xylitol (E967), hydroxypropylcelulóza (E463), propylgalát (E310), mikrokryštalická celulóza (E460), koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, sodná soľ stearylfumarátu, polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Posaconazole Accord a obsah balenia

Posaconazole Accord gastrorezistentné tablety sú žlté obalené tablety v tvare kapsuly s dĺžkou približne 17,5 mm a šírkou 6,7 mm s vyrazeným „100P“ na jednej strane a hladké na druhej strane, balené v blisteroch v škatuliach po 24 alebo 96 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,  
08039 Barcelona, Španielsko

### Výrobca

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.  
17, Athinon Street  
Ergates Industrial Area  
2643 Nicosia  
Cyprus

Laboratori Fundació Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Španielsko

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holandsko

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

### Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.