

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg posakonazolu.

Pomocná látka/Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzie.
Tento liek obsahuje až do 5,2 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml suspenzie.
Tento liek obsahuje 11,4 mg benzoanu sodného (E211) v každých 5 ml suspenzie.
Tento liek obsahuje až do 0,114 mg kyseliny benzoovej (E210) v každých 5 ml suspenzie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela až takmer biela voľne tečúca suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Posaconazole AHCL perorálna suspenzia je indikovaná na liečbu nasledujúcich mykotických infekcií u dospelých (pozri časť 5.1):

- invazívna aspergilóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B alebo itrakonazol 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 itrakonazol alebo u pacientov, ktorí neznášajú itrakonazol;
- kokcidioidomykóza u pacientov s ochorením refraktérnym na amfotericín B, itrakonazol alebo flukonazol alebo u pacientov, ktorí tieto lieky neznášajú;
- orofaryngeálna kandidóza: ako liečba prvej línie u pacientov so závažným ochorením alebo u imunokompromitovaných pacientov, u ktorých sa očakáva slabá odpoveď na lokálnu liečbu.

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

Posaconazole AHCL perorálna suspenzia je tiež indikovaná na profylaxiu invazívnych mykotických infekcií u nasledujúcich pacientov:

- 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.

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 liekom Posaconazole AHCL perorálna suspenzia a posakonazolom vo forme tabliet alebo posakonazolom vo forme gastrorezistentného prášku a rozpúšťadla na perorálnu suspenziu.

Liek Posaconazole perorálna suspenzia je indikovaný iba pre dospelú populáciu (≥ 18 rokov).

Vzhľadom na rozdiely vo frekvencii dávkovania, užívaní s jedlom a dosiahnutej plazmatickej koncentrácii liečiva sa perorálna suspenzia nemá zamieňať ani s tabletou, ani gastrorezistentným práškom a rozpúšťadlom na perorálnu suspenziu. Riadte sa preto špecifickými odporúčaniami na dávkovanie pre každú liekovú formu.

Dávkovanie

Posakonazol je tiež dostupný vo forme 100 mg gastrorezistentných tabliet, 300 mg infúzneho koncentrátu a 300 mg gastrorezistentného prášku a rozpúšťadla na perorálnu suspenziu. Posakonazol vo forme tabliet vo všeobecnosti poskytuje vyššie plazmatické expozície liečivu ako posakonazol vo forme perorálnej suspenzie po najedení aj pri lačnení. Preto sú tablety uprednostňovanou liekovou formou na optimalizáciu plazmatických koncentrácií.

Odporúčaná dávka je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka u dospelých podľa indikácie

| Indikácia | Dávka a trvanie liečby (pozri časť 5.2) |
|---|--|
| Refraktérne invazívne mykotické infekcie (invasive fungal infections, IFI)/pacienti s IFI s neznášanlivosťou liečby prvej línie | 200 mg (5 ml) štyrikrát denne. Pacienti, ktorí znášajú jedlo alebo výživový doplnok, môžu prípadne užívať 400 mg (10 ml) dvakrát denne počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom doplnku. Trvanie liečby má byť založené na závažnosti základného ochorenia, zotavovaní sa z imunosupresie a klinickej odpovedi. |
| Orofaryngeálna kandidóza | Nárazová dávka 200 mg (5 ml) jedenkrát denne v prvý deň, potom 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denne počas 13 dní. Každá dávka lieku Posaconazole AHCL sa má podávať počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom doplnku u pacientov, ktorí neznášajú jedlo, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila primeraná expozícia. |
| Profylaxia invazívnych mykotických infekcií | 200 mg (5 ml) trikrát denne. Každá dávka lieku Posaconazole AHCL sa má podávať počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom doplnku u pacientov, ktorí neznášajú jedlo, aby sa zlepšila perorálna absorpcia a zaručila primeraná expozícia. 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 AHCL začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie. |

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 perorálnej suspenzie posakonazolu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Pre pediatrickú populáciu sú dostupné dve ďalšie perorálne formulácie, gastrorezistentný prášok a rozpúšťadlo na perorálnu suspenziu posakonazolu a tablety posakonazolu.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Perorálna suspenzia sa musí pred použitím dobre pretrepať. Fľaše, v ktorých je možno pozorovať viditeľné usadeniny, sa majú minimálne 10 sekúnd riadne trepať.

Na trhu sú dostupné iné liekové formy obsahujúce posakonazol na použitie pri primárnej liečbe invazívnej aspergilózy.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (pozri časť 4.5).

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivosť

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

Hepatálna toxicita

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

Posakonazol 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 zvážiť ukončenie liečby posakonazolom.

Predĺženie QTc intervalu

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

Posakonazol sa má podávať 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), zvážiť len v prípade, keď je to jednoznačne nutné. Má sa zvážiť úprava dávky benzodiazepínov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4 (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.

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, vyhradte 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), efavirenz a cimetidín

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).

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

Propylénglykol

Tento liek obsahuje až do 5,2 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml suspenzie.

Benzoan sodný

Tento liek obsahuje 11,4 mg benzoanu sodného (E211) v každých 5 ml suspenzie.

Kyselina benzoová

Tento liek obsahuje až do 0,114 mg kyseliny benzoovej (E210) v každých 5 ml suspenzie.

Glukóza

Tento liek obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzie. Pacienti s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na posakonazol

Posakonazol je metabolizovaný prostredníctvom UDP glukuronidácie (enzýmy fázy 2) a *in vitro* je substrátom pre eflux sprostredkovaný p-glykoproteínom (P-gp). Inhibítory (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín, klaritromycín, erytromycín atď.) týchto klírensových ciest môžu preto zvyšovať koncentrácie posakonazolu v plazme a induktoři (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 efavirenz, pokiaľ prínos pre pacienta nepreváži riziko.

Fosamprenavir

Kombinovanie fosamprenaviru s posakonazolom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií posakonazolu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie kvôli 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 H₂-receptorov a inhibítory protónovej pumpy

Keď sa posakonazol podával s cimetidínom (400 mg dvakrát denne), plazmatické koncentrácie posakonazolu (C_{max} a AUC) boli znížené o 39 % v dôsledku zníženej absorpcie, čo je pravdepodobne následok poklesu tvorby žalúdočnej kyseliny. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu posakonazolu a antagonistov H₂-receptorov.

Podobne, pri podaní 400 mg posakonazolu s esomeprazolom (40 mg denne) sa znížila priemerná C_{max} o 46 % a AUC o 32 %, v porovnaní s podaním 400 mg samotného posakonazolu. Ak je to možné, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu posakonazolu s inhibítormi protónovej pumpy.

Jedlo

Absorpcia posakonazolu sa s jedlom významne zvyšuje (pozri časti 4.2 a 5.2).

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, pokiaľ sa posakonazol nepodáva prísne štandardizovaným spôsobom s jedlom za predpokladu výrazného účinku jedla na expozíciu posakonazolu (pozri časť 5.2).

Terfenadín, astemizol, cisaprid, pimoziid, 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 vyhradte 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 antiretrovirusových liečiv. V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom (300 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 2,6-násobne a AUC 3,7-násobne (rozsah 1,2 až 26-násobok). V dôsledku súbežného podávania posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie (400 mg dvakrát denne) s atazanavirom a ritonaviirom (300/100 mg jedenkrát denne) počas 7 dní sa C_{max} atazanaviru u zdravých osôb zvýšila priemerne 1,5-násobne a AUC 2,5-násobne (rozsah 0,9 až 4,1-násobok). Pridanie posakonazolu k liečbe atazanavirom alebo atazanavirom plus ritonaviirom sa spájalo so zvýšením plazmatických hladín bilirubínu. Počas súbežného podávania s posakonazolom sa odporúča často sledovať nežiaduce reakcie a toxicitu spojenú s antiretrovirusovými 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 (1,7-násobok dávkovacieho režimu 400 mg dvakrát denne na základe plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave u zdravých dobrovoľníkov) ani samíc potkanov pri dávke až do 45 mg/kg (2,2-násobok dávkovacieho režimu 400 mg dvakrát denne). K dispozícii nie je žiadna klinická skúsenosť, ktorá by stanovila vplyv posakonazolu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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.

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*

| | |
|--|---|
| Poruchy krvi a lymfatického systému Časté: Menej časté: Zriedkavé: | neutropénia trombocytopénia, leukopénia, anémia, eozinofília, lymfadenopatia, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndróm, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopénia, koagulopatia, hemorágia |
| Poruchy imunitného systému Menej časté: Zriedkavé: | alergická reakcia reakcia z precitlivenosti |
| Poruchy endokrinného systému Zriedkavé: | insuficiencia nadobličiek, pokles gonadotropínu v krvi, pseudoaldosteronizmus |
| Poruchy metabolizmu a výživy Časté: Menej časté: | nerovnováha elektrolytov, anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypomagneziémia hyperglykémia, hypoglykémia |

| | |
|--|---|
| Psychické poruchy Menej časté: Zriedkavé: | abnormálne sny, stav zmätenosti, porucha spánku psychotická porucha, depresia |
| Poruchy nervového systému Časté: Menej časté: Zriedkavé: | parestézia, závrat, somnolencia, bolesť hlavy, dysgeúzia konvulzie, neuropatia, hypestézia, tremor, afázia, insomnia cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia, periférna neuropatia, synkopa |
| Poruchy oka Menej časté: Zriedkavé: | rozmazané videnie, fotofóbia, znížená zraková ostrosť dvojité videnie, skotóm |
| Poruchy ucha a labyrintu Zriedkavé: | porucha sluchu |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti Menej časté: Zriedkavé: | syndróm dlhého QT intervalu [§] , abnormálny elektrokardiogram [§] , palpitácie, bradykardia, supraventrikulárne extrasystoly, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , náhla smrť, komorová tachykardia, kardiorespiračné zastavenie, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu |
| Poruchy ciev Časté: Menej časté: Zriedkavé: | hypertenzia hypotenzia, vaskulitída pľúcna embólia, trombóza hĺbkových žíl |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Menej časté: Zriedkavé: | kašeľ, epistaxa, štikútanie, nazálna kongescia, pleuritická bolesť, tachypnoe pľúcna hypertenzia, intersticiálna pneumónia, pneumonitída |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu 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 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest 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 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva Časté: Menej časté: Zriedkavé: | vyrážka, pruritus ulcerácia v ústach, alopecia, dermatitída, erytém, petéchie Stevensov-Johnsonov syndróm, vezikulárna vyrážka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Menej časté: | bolesť chrbta, bolesť krku, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine |

| | |
|---|--|
| Poruchy obličiek a močových ciest Menej časté: Zriedkavé: | akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, zvýšená hladina kreatinínu v krvi renálna tubulárna acidóza, intersticiálna nefritída |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov Menej časté: Zriedkavé: | porucha menštruácie bolesť prsníka |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania 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 |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia Menej časté: | zmeny hladín lieku, zníženie hladiny fosforu v krvi, abnormálna röntgenová snímka hrudníka |

* Na základe nežiaducich reakcií pozorovaných pri perorálnej suspenzii, gastrorezistentných tabletách, infúziom koncentráte a gastrorezistentnom prášku a rozpúšťadle na perorálnu suspenziu.

§ 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

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 α -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 štúdií s > 3 000 klinickými izolátmi plesní z rokov 2010 – 2018 vykazovalo 90 % non-aspergilových húb nasledujúcu minimálnu inhibičnú koncentráciu (MIC) *in vitro*: 1 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 ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: C ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

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

Kombinácia s inými antimykotickými liečivami

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

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 a vplyvy potravy na absorpciu, pozri časti 4.2 a 5.2).

Klinická skúsenosť

Súhrn štúdií posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie

Invazívna aspergilóza

V nekomparatívnej štúdií záchranej 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 itrakonazol 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 3, 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 pozerat' obozretne.

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

¹ 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 itrakonazolom 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*.

Kokcidoidomykóza

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.

Liečba orofaryngeálnej kandidózy (Oropharyngeal Candidiasis, OPC) citlivej na azoly

U pacientov infikovaných HIV a s orofaryngeálnou kandidózou citlivou na azoly sa vykonala randomizovaná, kontrolovaná štúdia so zaslepeným hodnotením (u väčšiny pacientov v štúdiu sa na začiatku liečby izolovala *C. albicans*). Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera klinickej úspešnosti (definovaná ako vyliečenie alebo zlepšenie) po 14 dňoch liečby. Pacienti sa liečili posakonazolom alebo flukonazolom vo forme perorálnej suspenzie (posakonazol aj flukonazol sa podávali nasledovne: 100 mg dvakrát denne 1 deň a potom 100 mg jedenkrát denne počas 13 dní).

Miera klinickej odpovede v štúdiu uvedenej vyššie je prezentovaná nižšie v tabuľke 4. V miere klinickej úspešnosti sa posakonazol v porovnaní s flukonazolom preukázal ako nie menej účinný, a to ako v 14. deň liečby, tak aj 4 týždne po ukončení liečby.

Tabuľka 4. Miera klinickej úspešnosti pri orofaryngeálnej kandidóze

| Ukazovateľ | Posakonazol | Flukonazol |
|--|------------------|------------------|
| Miera klinickej úspešnosti v 14. deň | 91,7 % (155/169) | 92,5 % (148/160) |
| Miera klinickej úspešnosti 4 týždne po ukončení liečby | 68,5 % (98/143) | 61,8 % (84/136) |

Miera klinickej úspešnosti sa definovala ako podiel počtu prípadov vyhodnotených ako klinicky odpovedajúci (vyliečenie alebo zlepšenie) a celkového počtu prípadov zaradených do analýzy.

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 syndrómov. 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 5 a 6. Prielomové infekcie spôsobené druhom *Aspergillus* boli menej časté u pacientov, ktorí dostávali profylaktickú liečbu posakonazolom, v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine.

Tabuľka 5. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

| Štúdia | Posakonazol vo forme perorálnej suspenzie | Kontrola ^a | Hodnota p |
|--|---|-----------------------|-----------|
| Podiel (%) pacientov s dokázanou/predpokladanou IFI | | | |
| Obdobie počas liečby^b | | | |

| | | | |
|----------------------------------|------------|-------------|--------|
| 1 899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0,0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0,0038 |
| Fixné obdobie^c | | | |
| 1 899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0,0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0,0740 |

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

- a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)
b: V 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 6. Výsledky klinických štúdií profylaxie invazívnych mykotických infekcií

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

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

- a: FLU/ITZ (1 899); FLU (316)
b: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní; v štúdiu 316 to bola doba od prvej dávky po poslednú dávku skúšaného lieku plus 7 dní.
c: V štúdiu 1 899 to bola doba od randomizácie po 100. deň od randomizácie; v štúdiu 316 to bola doba od východiskového dňa po 111. deň od východiskového dňa.
d: Všetci randomizovaní pacienti
e: Všetci liečení pacienti

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

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

Pediatrická populácia

Nie je možné odporučiť žiadnu dávku perorálnej suspenzie posakonazolu pre pediatrických pacientov. Bezpečnosť a účinnosť iných liekových foriem posakonazolu (gastrorezistentný prášok a rozpúšťadlo na perorálny roztok posakonazolu, koncentrát na infúzny roztok posakonazolu) však boli stanovené u pediatrických pacientov vo veku 2 až 18 rokov. Ďalšie informácie nájdete v ich príslušných súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

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

Absorpcia

Posakonazol sa absorbuje s mediánom T_{max} 3 hodiny (najedení pacienti). Farmakokinetika posakonazolu je po podaní jednorazovej a viacnásobnej dávky až do 800 mg lineárna, ak sa užíva súčasne s jedlom s vysokým obsahom tuku. Nepozorovali sa žiadne ďalšie zvýšenia expozície, keď sa pacientom a zdravým dobrovoľníkom podávali dávky vyššie ako 800 mg denne. V stave nalačno sa AUC zvýšilo menej než úmerne dávke vyššej ako 200 mg. Preukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov v podmienkach nalačno zvýšilo rozdelenie celkovej dennej dávky (800 mg) do štyroch 200 mg dávok denne, v porovnaní so 400 mg dvakrát denne, expozíciu posakonazolu 2,6-násobne.

Vplyv potravy na perorálnu absorpciu u zdravých dobrovoľníkov

Absorpcia posakonazolu bola významne zvýšená, keď sa 400 mg posakonazolu (jedenkrát denne) podávalo počas konzumácie jedla s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku) alebo bezprostredne po nej, v porovnaní s podávaním pred jedlom, pričom C_{max} sa zvýšila približne o 330 % a AUC o 360 %. AUC posakonazolu je: 4-násobne väčšia, keď sa podáva s jedlom s vysokým obsahom tuku (~ 50 gramov tuku) a približne 2,6-násobne väčšia, keď sa podáva s jedlom bez tuku alebo s výživovým doplnkom (14 gramov tuku) v porovnaní s podaním nalačno (pozri časti 4.2 a 4.5).

Distribúcia

Posakonazol sa pomaly absorbuje a pomaly eliminuje s veľkým zdanlivým distribučným objemom (1 774 litrov) a vo vysokej miere sa viaže na bielkoviny (> 98 %), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Posakonazol sa eliminuje pomaly s priemerným polčasom ($t_{1/2}$) 35 hodín (rozsah 20 až 66 hodín). Po podaní ^{14}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). Rovnovážny stav sa dosahuje po 7 až 10 dňoch podávania viacnásobných dávok.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Deti (< 18 rokov)

Po podaní 800 mg posakonazolu denne v rozdelených dávkach na liečbu invazívnych mykotických infekcií boli priemerné minimálne plazmatické koncentrácie u 12 pacientov vo veku 8 – 17 rokov (776 ng/ml) podobné koncentráciám u 194 pacientov vo veku 18–64 rokov (817 ng/ml). Podobne v štúdiách profylaxie bola priemerná koncentrácia (average concentration, Cav) posakonazolu v rovnovážnom stave u desiatich dospievajúcich (vo veku 13–17 rokov) porovnateľná s Cav dosiahnutou u dospelých (≥ 18 rokov). V štúdiu so 136 neutropenickými pediatrickými pacientmi vo veku 11 mesiacov – 17 rokov liečenými posakonazolom vo forme

perorálnej suspenzie v dávkach až do 18 mg/kg/deň rozdelených do troch dávok denne, dosiahlo približne 50 % vopred špecifikovaný cieľ (C_{av} v rozmedzí 500 ng/ml – 2 500 ng/ml v 7. deň). Vo všeobecnosti mali expozície tendenciu byť vyššie u starších pacientov (7 až < 18 rokov) ako u mladších pacientov (2 až < 7 rokov).

Pohlavie

Farmakokinetika posakonazolu je porovnateľná u mužov a žien.

Staršie osoby

U starších osôb (24 osôb vo veku ≥ 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími osobami (24 osôb vo veku 18–45 rokov) pozoroval nárast C_{max} (26 %) a AUC (29 %). V štúdiách klinickej účinnosti bol však bezpečnostný profil posakonazolu podobný u mladých aj starších pacientov.

Rasa

V porovnaní s osobami bielej rasy bol u osôb čiernej rasy mierny pokles (16 %) AUC a C_{max} posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie. Bezpečnostný profil posakonazolu u osôb čiernej a bielej rasy bol však podobný.

Hmotnosť

Populačný farmakokinetický model s koncentrátom na infúzny roztok a tabletami s obsahom posakonazolu naznačuje, že klírens posakonazolu súvisí s hmotnosťou. U pacientov s hmotnosťou > 120 kg je C_{av} znížená o 25 % a u pacientov s hmotnosťou < 50 kg je C_{av} zvýšená o 19 %. Pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 120 kg sa preto odporúča pozorne sledovať 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 m²) 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 m²) 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.

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. Počas 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.

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 ≥ 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 systémových expozíciách 4,6-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 1,4-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 1,4-násobne vyšších, ako sa dosahujú po terapeutických dávkach u ľudí, a u opíc pri systémových expozíciách 4,6-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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

makroglycerolhydroxystearát
dihdrát citronanu sodného
monohdrát kyseliny citrónovej
simetikonová emulzie (obsahujúci polydimethylsiloxan, polyethylenglykol sorbitan tristearát, methylcelulózu, silikagel, polyethylenglykolstearát, kyselinu sorbovú (E200), kyselinu benzoovú (E210) a kyselinu sírovú (E513))
xantánová guma (E415)
benzoan sodný (E211)
roztok glukózy
glycerol (E422)
oxid titaničitý (E171)
umelá jahodová aróma (obsahujúca propylénglykol)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Po prvom otvorení obalu: 30 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Primárny obal sa skladá z fľaše z jantárového skla (typ III) uzatvorenej detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom znemožňujúcim nedovolenú manipuláciu. Naplnená a uzavretá fľaša je uložená v škatuli spoločne s odmernou polystyrénovou lyžičkou (2,5 ml a 5 ml) určenou na dávkovanie a podávanie suspenzie.

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

EU/1/19/1380/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

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 UVOĽNENIE 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 výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

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**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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

VONKAJŠIA ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorálna suspenzia
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje glukózu, benzoan sodný (E211), kyselinu benzoovú (E210) a propylénglykol (E1520).
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia.
105 ml
Odmerná lyžička

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Pred použitím dobre pretrepať.
Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Perorálna suspenzia a tablety posakonazolu NIE sú zameniteľné.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte za 30 dní po otvorení.

Dátum otvorení: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, 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/1/19/1380/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Posaconazole AHCL

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorálna suspenzia
posakonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 40 mg posakonazolu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTKO

Obsahuje glukózu, benzoan sodný (E211), kyselinu benzoovú (E210) a propylénglykol (E1520).
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia
105 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Pred použitím dobre pretrepať.
Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte za 30 dní po otvorení.

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.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1380/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorálna suspenzia 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 AHCL a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Posaconazole AHCL
3. Ako užívať Posaconazole AHCL
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Posaconazole AHCL
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Posaconazole AHCL a na čo sa používa

Posaconazole AHCL 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 AHCL sa môže používať u dospelých na liečbu nasledujúcich typov hubových infekcií, ak ostatné lieky proti hubovým infekciám neúčinkovali alebo ak ste ich museli prestať užívať:

- infekcie spôsobené hubami zo skupiny *Aspergillus*, ktoré sa nezlepšili počas liečby protihubovými liekmi ako sú amfotericín B alebo itrakonazol 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 „mycetóm“, 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;
- infekcie v ústach alebo v oblasti hrdla (známe ako „afty“) spôsobené kvasinkami nazývanými *Candida*, ktoré sa predtým neliečili.

Tento liek sa môže tiež používať na predchádzanie hubovým infekciám u dospelých, 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 syndrómoch“ (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 AHCL

Neužívajte Posaconazole AHCL

- ak ste alergický na posakonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak užívate terfenadín, astemizol, cisaprid, pimoqid, 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 ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, Posaconazole AHCL neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Posaconazole AHCL.

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Posaconazole AHCL, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru

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

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

Ak sa u vás počas užívania lieku Posaconazole AHCL 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 AHCL perorálna suspenzia sa nesmie používať u detí a dospievajúcich (vo veku 17 rokov a mladších).

Iné lieky a Posaconazole AHCL

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

Posaconazole AHCL 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);
- pimoqid (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 AHCL 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 AHCL 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 AHCL neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ďalšie lieky

Pozrite si vyššie uvedený zoznam liekov, ktoré sa nesmú užívať počas užívania lieku Posaconazole AHCL. 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 AHCL. 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 AHCL zvyšovaním množstva lieku Posaconazole AHCL v krvi.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinnosť Posaconazole AHCLu znižovaním množstva lieku Posaconazole AHCL 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 (lieky používané na liečbu alebo predchádzanie kŕčom);
- efavirenz a fosamprenavir, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV;
- lieky používané na zníženie tvorby žalúdočnej kyseliny, ako sú cimetidín a ranitidín alebo omeprazol a podobné lieky, ktoré sa nazývajú inhibítory protónovej pumpy.

Posaconazole AHCL 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 transplantácie alebo po ňom);
- takrolimus a sirolimus (používajú sa počas transplantácie 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 ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Posaconazole AHCL.

Posaconazole AHCL a jedlo a nápoje

Posakonazol sa má vždy, keď je to možné, užívať počas alebo bezprostredne po jedle alebo výživovom nápoji, aby sa zlepšilo jeho vstrebávanie (pozri časť 3 „Ako užívať Posaconazole AHCL“). O vplyve alkoholu na posakonazol nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Posaconazole AHCL. Neužívajte Posaconazole AHCL, 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 AHCL otehotníte, okamžite kontaktujte svojho lekára.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania lieku Posaconazole AHCL 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 AHCL obsahuje glukózu

Posaconazole AHCL obsahuje približne 1,75 g glukózy v 5 ml suspenzie. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Posaconazole AHCL obsahuje sodík

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

Posaconazole AHCL obsahuje propylénglykol

Tento liek obsahuje až do 5,2 mg propylénglykolu (E1520) v 5 ml suspenzie.

Posaconazole AHCL obsahuje benzoan sodný

Tento liek obsahuje 11,4 mg benzoanu sodného (E211) v každých 5 ml suspenzie.

Posaconazole AHCL obsahuje kyselinu benzoovú

Tento liek obsahuje až do 0,114 mg kyseliny benzoovej (E210) v každých 5 ml suspenzie.

3. Ako užívať Posaconazole AHCL

Nezamieňajte užívanie posakonazolu vo forme perorálnej suspenzie a posakonazolu vo forme tabliet alebo posakonazolu vo forme gastrorezistentnej perorálnej suspenzie 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. Väš lekár bude sledovať vašu odpoveď na liečbu

a váš stav, aby určil, ako dlho vám treba podávať Posaconazole AHCL a či je potrebné zmeniť vašu dennú dávku.

Tabuľka uvedená nižšie zobrazuje odporúčanú dávku a trvanie liečby, ktoré závisia od typu infekcie, ktorú máte a váš lekár ich môže individuálne upravovať. Bez predchádzajúcej konzultácie s vašim lekárom si sami neupravujte svoju dávku ani nemeňte svoj liečebný režim.

Vždy, keď je to možné, posakonazol užívajte počas alebo okamžite po jedle alebo výživovom nápoji.

| Indikácia | Odporúčaná dávka a dĺžka liečby |
|---|--|
| Liečba odolných hubových infekcií (<i>invazívnej aspergilózy, fuzariózy, chromoblastomykózy/mycetómu, kokcidiodomykózy</i>) | Odporúčaná dávka je 200 mg (jedna 5 ml lyžička) a užíva sa štyrikrát denne. Ak vám to odporučil váš lekár, môžete prípadne užívať 400 mg (dve 5 ml lyžičky) dvakrát denne, za predpokladu, že ste schopný užiť obe dávky počas alebo po jedle alebo výživovom nápoji. |
| Prvotná liečba áft | Prvý deň liečby užite 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) jedenkrát. Po prvom dni užívajte 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denne. |
| Prevenia závažných hubových infekcií | Užívajte 200 mg (jednu 5 ml lyžičku) trikrát denne. |

Ak užijete viac lieku Posaconazole AHCL, ako máte

Ak sa obávate, že ste užili príliš veľa lieku, ihneď kontaktujte vášho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak zabudnete užiť Posaconazole AHCL

Ak ste vynechali dávku, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete a potom pokračujte ako predtým. Ak je však už takmer čas na vašu ďalšiu dávku, užite ju ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik 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 prejaví 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 prejaví vo vyšetreniach krvi - prejavy zahŕňajú pocit zmätenosti alebo slabosti,
- neobvyklé pocity na pokožke, ako napr. znečistivanie, brnenie, svrbenie, mravčenie, pichanie alebo pálenie,
- bolesť hlavy,
- nízke hladiny draslíka – prejavia sa vo vyšetreniach krvi,
- nízke hladiny horčíka – prejavia 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 prejavíť 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 prejaví vo vyšetreniach krvi,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorá sa prejaví vo vyšetreniach krvi – môže to viesť ku krvácaniu,
- nízky počet „leukocytov“, typ bielych krviniek (leukopénia), ktorý sa prejaví 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 - prejavia 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 bmenie 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 krče,
- „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 flaky 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 AHCL 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, lekárnik 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 AHCL

Tento liek uchovávajte mimo dohľad a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ak vám vo fľaši zostala suspenzia dlhšie ako 30 dní po prvom otvorení fľaše, nesmiete ju použiť. Fľašu obsahujúcu akýkoľvek zvyšok suspenzie vráťte, prosím, vášmu lekárnikovi.

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 AHCL obsahuje

Liečivo v je posakonazol. Každý mililiter perorálnej suspenzie obsahuje 40 miligramov posakonazolu.

Ďalšie zložky v suspenzii sú makrogolglycerolhydroxystearát, dihydrát citronanu sodného, monohydrát kyseliny citrónovej, simetikonová emulzie (obsahujúci polydimethylsiloxan, polyethylenglykol sorbitan tristearát, methylcelulózu, silikagel, polyethylenglykolstearát, kyselinu sorbovú (E200), kyselinu benzoovú (E210) a kyselinu sírovú (E513)), xantánová guma (E415), benzoan sodný (E211), roztok glukózy, glycerol (E422), oxid titaničitý (E171), umelá jahodová aróma (obsahujúca propylénglykol) a čistená voda.

Ako vyzerá Posaconazole AHCL a obsah balenia

Posaconazole AHCL je biela až takmer biela voľne tečúca suspenzia, balená vo fľaši z jantárového skla. S každou fľašou sa dodáva odmerná lyžička na odmeranie 2,5 a 5 ml dávok perorálnej suspenzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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>.