

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Posaconazole Accord 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg posakonazolu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 18 mg posakonazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 465 mg (20,2 mmol) sodíku.
Jedna injekční lahvička obsahuje 6680 mg cyklodextrinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok bez viditelných částic.

pH roztoku se pohybuje mezi hodnotami 2,0-3,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Posaconazole Accord 300 mg koncentrát pro infuzní roztok je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza

Přípravek Posaconazole Accord 300 mg koncentrát pro infuzní roztok je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých u pediatrických pacientů od 2 let věku (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomycóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří itrakonazol netolerují;
- Kokcidioidomycóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itrakonazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;

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

Posakonazol koncentrát pro infuzní roztok je také indikován jako prevence invazivních mykotických infekcí u následujících dospělých a pediatrických pacientů od 2 let věku (viz body 4.2 a 5.1):

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myelogenní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých by se mohla rozvinout protrahovaná neutropenie a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii jako prevenci reakce štěpu proti hostiteli, u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Ohledně podávání při orofaryngeální kandidóze viz souhrn údajů o přípravku Posaconazole Accord perorální suspenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Posakonazol je rovněž k dispozici k perorálnímu podání (posakonazol 100 mg enterosolventní tablety, 40 mg/ml perorální suspenze a 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi). Přechod na perorální podávání se doporučuje, jakmile to pacientův stav dovolí (viz bod 4.4).

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené dávkování podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby (Viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze pro dospělé)	Úvodní nasycovací dávka 300 mg přípravku Posaconazole Accord (300 mg koncentráту pro infuzní roztok nebo tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, pak 300 mg (300 mg koncentráту pro infuzní roztok nebo tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku tablety lze užít bez ohledu na příjem potravy. Doporučená celková doba léčby je 6-12 týdnů. Pokud je klinicky indikováno, je vhodné zaměnit podání intravenózní a perorální.
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	Dospělí: Úvodní dávka 300 mg posakonazolu dvakrát denně první den, poté 300 mg jednou denně. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi. Pediatrickí pacienti ve věku od 2 do méně než 18 let: Úvodní nasycovací dávka 6 mg/kg (do maxima 300 mg) dvakrát denně první den, poté 6 mg/kg (do maxima 300 mg) jednou denně. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí	Dospělí: Úvodní dávka 300 mg posakonazolu dvakrát denně první den, poté 300 mg jednou denně. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má preventivní léčba posakonazolem začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk na mm³. Pediatrickí pacienti ve věku od 2 let do méně než 18 let: Úvodní nasycovací dávka 6 mg/kg (do maxima 300 mg) dvakrát denně první den, poté 6 mg/kg (do maxima 300 mg) jednou denně. Délka léčby je založena na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe přípravkem Posaconazole Accord začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk na mm³.
---	--

Posakonazol je nutno podávat centrální žilní kanylou, zahrnující centrální žilní katetr nebo periferně zavedený centrální katetr, pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 90 minut. Posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus. Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze jednorázovou infuzi podat periferním žilním katetrem. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut (viz body 4.8 a 6.6).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <50 ml/min) se předpokládá, že dojde k akumulaci intravenózního vehikula, sodné soli sulfobutoxybetadexu (SBECD). U těchto pacientů je nutno používat perorální lékové formy posakonazolu, ledaže by vyhodnocení poměru přínosů a rizik pro pacienta použití posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok ospravedlňovalo. U těchto pacientů je nutno pečlivě sledovat sérové hladiny kreatininu (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

Posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok se kvůli bezpečnostním obavám založeným na preklinických studiích nemá používat u dětí mladších 2 let (viz bod 5.3).

Způsob podání

Posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok vyžaduje před podáním naředění (viz bod 6.6). Posakonazol je nutno podávat centrální žilní kanylou, včetně centrálního žilního katetru nebo periferně zavedeného centrálního katetru pomalou intravenózní (i.v.) infuzí po dobu přibližně 90 minut (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus.

Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze jednorázovou infuzi podat periferním žilním katetrem. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut, aby se snížila pravděpodobnost reakcí v místě infuze (viz bod 4.8).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem (viz bod 4.5).

Současné podávání během zahajovací a titrační fáze dávky venetoklaxu u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

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

Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny poruchy jaterních funkcí (např. zvýšení ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

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

Sledování pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin

V důsledku variability expozice je nutno pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin sledovat pečlivě s ohledem na průlomové mykotické infekce (viz body 4.2 a 5.2).

Sledování jaterních funkcí

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

Pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, má být zváženo přerušení léčby posakonazolem.

Prodloužení QTc

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

- Kongenitální nebo získané prodloužení QTc
- Kardiomyopatie, obzvláště se srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatické arytmie
- Současné užívání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval (jiných než těch, které jsou uvedeny v bodě 4.3).

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

U pacientů jsou průměrné hodnoty maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) po podání posakonazolu jako koncentrátu pro infuzní roztok čtyřnásobně zvýšeny v porovnání s podáním perorální suspenze. Zesílený vliv na interval QTc nelze vyloučit. Zvláštní pozornost se doporučuje v případech, kdy se posakonazol podává periferně, protože doporučená doba infuze 30 minut může C_{max} dále zvýšit.

Lékové interakce

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

Midazolam a další benzodiazepiny

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

Toxicita vinkristinu

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

Toxicita venetoklaxu

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

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

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

Fotosenzitivní reakce

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

Plazmatická expozice

Plazmatické koncentrace po podání posakonazolu intravenózně ve formě koncentrátu pro infuzní roztok jsou obecně vyšší, než koncentrace, kterých se dosahuje pomocí posakonazolu v perorální suspenzi. Plazmatické koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu mohou u některých pacientů v čase vzrůstat (viz bod 5.2).

Tromboembolické příhody

Tromboembolické příhody byly u posakonazolu intravenózního koncentrátu pro infuzní roztok identifikovány jako potenciální riziko, ale v klinických studiích nebyly pozorovány. V klinických studiích byla pozorována tromboflebitida. Je nezbytná pozornost s ohledem na výskyt jakýchkoliv známek a příznaků tromboembolických příhod (viz body 4.8 a 5.3).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 465 mg sodíku (20,2 mmol) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku odpovídá 47 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Přípravek Posaconazole Accord 300 mg koncentrát pro infuzní roztok je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba zohlednit zejména u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Posaconazole Accord obsahuje cyklodextriny (sodnou sůl sulfobutoxybetadexu)

Tento léčivý přípravek obsahuje 6 680 mg cyklodextrinu v jedné injekční lahvičce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující informace byly odvozeny z údajů získaných u posakonazolu v perorální suspenzi nebo dřívejší tabletové lékové formě. Všechny lékové interakce posakonazolu v perorální suspenzi, kromě interakcí, které mají vliv na absorpci posakonazolu (ovlivněním pH v žaludku a žaludeční motility), se považují za relevantní rovněž pro posakonazol koncentrát pro infuzní roztok.

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

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

Flukloxacilin

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

Rifabutin

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

Efavirenz

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

Fosamprenavir

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

Fenytoin

Fenytoin (200 mg jednou denně) snižoval $C_{\max}$ a AUC posakonazolu o 41 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu s fenytoinem nebo podobnými induktory (např. karbamazepinem, fenobarbitalem, primidonem) je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty CYP3A4, jak je dále ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepříjemným nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin a chinidin (substráty CYP3A4)

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

Námelové alkaloidy

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

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

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

Vinka alkaloidy

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

Rifabutin

Po perorálním podání zvyšoval posakonazol $C_{\max}$ a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

Sirolimus

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

Cyklosporin

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

Takrolimus

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

Inhibitory HIV proteázy

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

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) intravenózně podanému midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %. V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému

(rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení $C_{\max}$ a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jedné dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6 násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení $C_{\max}$ a AUC intravenózně podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly $C_{\max}$ a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jedné perorální dávce) 2,2 násobně, respektive 4,5 násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného konečného poločasů midazolamu z přibližně 3-4 hodin na 8-10 hodin během současného podávání.

Vzhledem k riziku prolongované sedace se doporučuje upravit dávku posakonazolu v případě, že je podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) (viz bod 4.4).

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

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

Digoxin

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

Deriváty sulfonylmočoviny

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

All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin

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

Venetoklax

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

Viz SmPC venetoklaxu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (2,8násobek expozice dosahované u lidí při intravenózní dávce 300 mg) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (3,4násobek expozice dosahované u lidí při intravenózní dávce 300 mg). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti jsou odvozeny zejména ze studií s perorální suspenzí.

Bezpečnost posakonazolu v perorální suspenzi byla posuzována u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok

Bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok byla posuzována u 72 zdravých dobrovolníků a 268 pacientů zapojených do klinické studie antimykotické profylaxe.

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

Posakonazol v koncentrátu pro infuzní roztok byl hodnocen pouze u pacientů s AML a MDS a u pacientů po HSCT s reakcí štetu proti hostiteli nebo s rizikem takové reakce. Maximální trvání expozice koncentrátu pro infuzní roztok byla kratší než u perorální suspenze. Plazmatická expozice při použití infuzního roztoku byla vyšší než při použití perorální suspenze.

V úvodních studiích na zdravých dobrovolnících bylo podání jedné dávky posakonazolu infundované za 30 minut periferním žilním katetrem spojeno s 12% incidencí reakcí v místě infuze (4% incidence tromboflebitidy). Opakované dávky posakonazolu podávané periferním žilním katetrem byly spojeny s tromboflebitidou (60% incidence). Proto byl v následných studiích posakonazol podáván centrálním žilním katetrem. Pokud nebyl centrální žilní katetr snadno k dispozici, mohli pacienti dostat jednu infuzi trvající 30 minut prostřednictvím periferního žilního katetru. Doba periferní žilní infuze delší než 30 minut vede k vyšší incidenci reakcí v místě infuze a tromboflebitidy.

Bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok byla hodnocena v klinických studiích u 268 pacientů. Pacienti byli zařazováni do nekomparativní farmakokinetické a bezpečnostní studie posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok při podávání v rámci prevence mykotických infekcí (studie 5520). Jedenáct pacientů dostalo jednorázovou dávku 200 mg posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok, 21 pacientů dostávalo denní dávku 200 mg po medián doby 14 dní a 237 pacientů dostávalo denní dávku 300 mg po medián doby 9 dní. Ohledně podávání po více než 28 dní nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti. Údaje o bezpečnosti u starších osob jsou omezené.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (> 25 %), který se objevil během intravenózní fáze podávání posakonazolu při dávkování 300 mg jednou denně, byl průjem (32 %).

Nejčastějším nežádoucím účinkem (> 1 %) vedoucím k vysazení posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok v dávce 300 mg jednou denně byla AML (1 %).

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

Bezpečnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok

Bezpečnost posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok byla hodnocena u 115 pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let pro profylaktické použití. Imunokompromitovaní pediatričtí pacienti se známou nebo očekávanou neutropenií byli vystaveni posakonazolu v dávce 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg nebo 6 mg/kg.

Hlášené nežádoucí účinky byly obecně podobné těm očekávaným u pediatrické onkologické populace podstupující léčbu maligního onemocnění nebo bezpečnostnímu profilu posakonazolu u dospělých.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (>2 %) během léčby byly zvýšená alaninaminotransferáza (2,6 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (3,5 %) a vyrážka (2,6 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	neutropenie
Méně časté:	trombocytopenie, leukopenie, anemie, eozinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny
Vzácné:	hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	alergické reakce
Vzácné:	hypersenzitivní reakce
Endokrinní poruchy	
Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudoaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie
Méně časté:	hyperglykemie, hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku
Vzácné:	psychotická porucha, deprese

Poruchy nervového systému	
Časté:	parestezie, závrat, somnolence, bolest hlavy, dysgeuzie
Méně časté:	křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie
Vzácné:	cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Poruchy oka	
Méně časté:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění
Vzácné:	diplopie, skotom
Poruchy ucha a labyrintu	
Vzácné:	zhoršení sluchu
Srdeční poruchy	
Méně časté:	syndrom dlouhého QT ^s , abnormální elektrokardiogram ^s , palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie
Vzácné:	torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardiopulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy	
Časté:	hypertenze
Méně časté:	hypotenze, tromboflebitida, vaskulitida
Vzácné:	plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe
Vzácné:	plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	nauzea
Časté:	zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort
Méně časté:	pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroezofageální refluxní choroba, otok úst
Vzácné:	gastrointestinální krvácení, ileus
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	zvýšení hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT)
Méně časté:	hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce
Vzácné:	jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, asterixis
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	vyrážka, svědění
Méně časté:	ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie
Vzácné:	Stevensův-Johnsonův syndrom, vezikulární vyrážka
Není známo:	fotosenzitivní reakce ^s
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Méně časté:	bolest zad, bolest v šíji, muskuloskeletální bolest, bolest v končetinách
Poruchy ledvin a močových cest	

Méně časté:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšení hladiny sérového kreatininu
Vzácné:	renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	menstruační poruchy
Vzácné:	bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	pyrexie (horečka), astenie, únava
Méně časté:	otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit nervozity, bolest v místě aplikace infuze, flebitida v místě aplikace infuze, trombóza v místě aplikace infuze, zánět sliznic
Vzácné:	otok jazyka, otok obličeje
Vyšetření	
Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

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

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

Během sledování po uvedení posakonazolu ve formě perorální suspenze na trh bylo hlášeno závažné poškození jater s fatálními následky (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok nejsou žádné zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických studií užívali posakonazol ve formě perorální suspenze v dávkách až 1 600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol ve formě perorální suspenze v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologická data naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; avšak klinické údaje jsou v současnosti příliš omezené na to, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V surveillance studii s > 3 000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC – minimum inhibitory concentration) *in vitro*: 2 mg/l pro *Mucorales* spp (n=81); 2 mg/l pro *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l pro *Exophiala dermatitidis* (n=15) a 1 mg/l pro *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistence

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

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro druhy *Aspergillus*

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

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

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

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

Hraniční hodnoty

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

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

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

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná terapie poskytne přidanou hodnotu pro pacienta.

Klinické zkušenosti

Shrnutí interpolační studie posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok

Studie 5520 byla nekomparativní, multicentrická studie provedená s cílem vyhodnotit farmakokinetické vlastnosti, bezpečnost a snášenlivost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok.

Do studie 5520 bylo zařazeno celkem 279 subjektů, včetně 268 subjektů, které dostaly nejméně jednu dávku posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok. Kohorta 0 byla navržena tak, aby vyhodnocovala snášenlivost jedné dávky posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok, pokud se podal centrální kanylou. Populace subjektů kohorty 1 a 2 zahrnovaly subjekty s AML nebo MDS, kterým byla v nedávné době podána chemoterapie a vyvinula se u nich výrazná neutropenie nebo se její vývoj očekává. V kohortách 1 a 2 byly hodnoceny dvě různé dávkové skupiny: 200 mg dvakrát denně, následované 200 mg jednou denně (kohorta 1) a 300 mg dvakrát denně 1. den, následované 300 mg jednou denně (kohorta 2).

Populace subjektů z kohorty 3 zahrnovala: 1) pacienty s AML nebo MDS, kterým byla v nedávné době podána chemoterapie a vyvinula se u nich výrazná neutropenie nebo se její vývoj očekává, nebo 2) pacienty, kteří podstoupili HSCT a dostávali imunosupresivní léčbu jako prevenci nebo léčbu GVHD. Tyto typy pacientů byly předtím studovány v pivoční kontrolované studii posakonazolu ve formě perorální suspenze. Na základě farmakokinetických a bezpečnostních výsledků kohort 1 a 2 dostávaly všechny subjekty v kohortě 3 300 mg dvakrát denně 1. den, poté 300 mg jednou denně. Celková populace subjektů měla průměrnou hodnotu věku 51 let (rozpětí = 18 až 82 let), 95 % byli běloši, hlavní etnickou skupinou nebyli Hispánci ani Latinoameričané (92 %), a 55 % byli muži. Ve studii se léčilo 155 (65 %) subjektů s AML nebo MDS, a 82 (35 %) subjektů s HSCT, jako primárním onemocněním při zařazení do studie.

První den a v rovnovážném stavu 14. den byly u všech subjektů kohorty 1 a 2 a v 10. den u subjektů kohorty 3 odebrány pravidelné farmakokinetické vzorky. Tato pravidelná farmakokinetická analýza prokázala, že 94 % subjektů léčených dávkou 300 mg jednou denně dosáhlo rovnovážného stavu C_{av} mezi 500 a 2500 ng/ml. [C_{av} byla průměrná koncentrace posakonazolu v rovnovážném stavu, vypočítaná jako AUC/dávkovací interval (24 hodin).]. Tato expozice byla zvolena na základě farmakokinetických/farmakodynamických uvážení odvozených z posakonazolu ve formě perorální suspenze. Subjekty, které dostávaly 300 mg jednou denně dosáhly průměrné hodnoty C_{av} v rovnovážném stavu 1500 ng/ml.

Shrnutí studie posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok v léčbě invazivní aspergilózy

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

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

V populaci podle léčebného záměru (ITT – intent-to-treat) (všichni jedinci, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva) dostávalo 288 pacientů posakonazol a 287 pacientů dostávalo vorikonazol. Úplná analýza souboru populace (FAS – full analysis set) je podskupinou všech subjektů v rámci ITT populace, která byla klasifikována nezávislým rozhodnutím jako s prokázanou nebo

pravděpodobnou invazivní aspergilózou: 163 subjektů s posakonazolem a 171 subjektů s vorikonazolem. Mortalita ze všech příčin a celková klinická odpověď v těchto dvou populacích je uvedena v tabulce 3 resp. 4

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

	Posaconazol		Voriconazol		
Populace	N	n (%)	N	n (%)	Rozdíl* (95% CI)
Mortalita u ITT ve 42.dni	288	44 (15.3)	287	59 (20.6)	-5.3% (-11.6, 1.0)
Mortalita u ITT ve 84.dni	288	81 (28.1)	287	88 (30.7)	-2.5% (-9.9, 4.9)
Mortalita u FAS ve 42. dni	163	31 (19.0)	171	32 (18.7)	0.3% (-8.2, 8.8)
Mortalita u FAS ve 84. dni	163	56 (34.4)	171	53 (31.0)	3.1% (-6.9, 13.1)
* Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettinen a Nurminen stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochran-Mantel-Haenszelovy metody vážení					

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

	Posaconazol		Voriconazol		
Populace	N	Úspěch (%)	N	Úspěch	Rozdíl* (95% CI)
Celková klinická odpověď u FAS v 6. týdnu	163	73 (44.8)	171	78 (45.6)	-0.6% (-11.2, 10.1)
Celková klinická odpověď u FAS ve 12. týdnu	163	69 (42.3)	171	79 (46.2)	-3.4% (-13.9, 7.1)
* Úspěšná celková klinická odpověď byla definována jako přežití s částečnou nebo celkovou odpovědí. Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettinen a Nurminen stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochran-Mantel-Haenszelovy metody vážení					

Shrnutí přemostující studie enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi a koncentrátu pro infuzní roztok

Farmakokinetika a bezpečnost posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi byla hodnocena u 115 pediatrických subjektů ve věku od 2 let do méně než 18 let v nerandomizované, multicentrické, otevřené, postupně dávku zvyšující studii (studie 097). Imunokompromitované pediatrické subjekty se známou nebo očekávanou neutropenií byly vystaveny posakonazolu v dávce 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg nebo 6 mg/kg denně (dvakrát denně 1.den). Na začátku dostalo všech 115 subjektů posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok po dobu nejméně 7 dní a 63 subjektů bylo převedeno na enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Průměrná celková doba léčby (posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi) všech léčených subjektů byla 20,6 dní (viz bod 5.2).

Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi
Invazivní aspergilóza

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

Jak ukazuje tabulka 5, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

Tabulka 5. Celková účinnost posakonazolu ve formě perorální suspenze na konci léčby invazivní aspergilózy ve srovnání s externí kontrolní skupinou

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

¹ včetně méně běžných nebo neznámých druhů

Druhy rodu Fusarium

Jedenáct z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 124 dní (medián), maximum bylo 212 dní. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce rezistentní k amfotericinu B či itraconazolu, bylo sedm pacientů označeno jako respondéři.

Chromoblastomycóza/mycetom

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

Kokcidoidomykóza

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

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

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

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávající posakonazol ve formě perorální suspenze (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štetu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní v případě flukonazolu.

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

Aspergilóza byla u obou studií preventivního podání nejčastější akutní infekcí. V tabulce 6 a 7 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence nově propuknuvších aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 6. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

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

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

a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

- b: Ve studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.
- c: Ve studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.
- d: Všichni randomizovaní
- e: Všichni léčeni

Tabulka 7. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

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

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: Ve studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčebného přípravku + 7 dní.
- c: Ve studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.
- d: Všichni randomizovaní
- e: Všichni léčeni

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

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

Pediatrická populace

Ohledně posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok jsou k dispozici omezené pediatrické zkušenosti.

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

Bezpečnost a účinnost posakonazolu (přípravky Posaconazole Accord enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi, Posaconazole Accord koncentrát pro infuzní roztok) byla

stanovena u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Užívání posakonazolu v těchto věkových skupinách je podloženo záznamy z adekvátních a dobře kontrolovaných studií posakonazolu u dospělých a farmakokinetickými a bezpečnostními údaji z pediatrických studií (viz bod 5.2). V pediatrických studiích nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály spojené s používáním posakonazolu u pediatrických pacientů (viz bod 4.8).

Bezpečnost a účinnost přípravku Posaconazole Accord u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena.

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivého přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkem. Kritický poměr pro subjekty s infekcí houbami rodu *Aspergillum* byl okolo 200. Je obzvláště důležité snažit se zajistit, aby u pacientů s infekcí houbami rodu *Aspergillum* byly dosaženy maximální plazmatické hladiny (viz body 4.2 a 5.2 pro doporučené dávkovací režimy).

Distribuce

Po podání 300 mg posakonazolu v koncentrátu pro infuzní roztok trvajícím 90 minut byla průměrná hodnota maximálních koncentrací na konci infuze 3280 ng/ml (74 % CV). Po jednorázovém a opakovaném podání v terapeutickém rozmezí (200 až 300 mg) vykazuje posakonazol farmakokinetiku závislou na dávce. Posakonazol má distribuční objem 261 litrů, což ukazuje na extravaskulární distribuci.

Posakonazol se ve velké míře váže na proteiny (> 98 %), především na sérový albumin.

Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % radioaktivně značené dávky podané v perorální suspenzi.

Eliminace

Posakonazol se po podání 300 mg v koncentrátu pro infuzní roztok pomalu eliminuje s průměrnou hodnotou poločasu ($t_{1/2}$) 27 hodin a průměrnou hodnotou clearance 7,3 l/hod. Po podání ^{14}C posakonazolu ve formě perorální suspenze byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky). Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, se 14 % radioaktivně označené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně označené dávky je mateřská látka). Rovnovážného stavu se při dávce 300 mg dosáhne 6.den (podávání jednou denně po dávce podané dvakrát denně 1. den).

Plazmatická koncentrace posakonazolu po podání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok v jedné dávce se zvýšila více než dávce úměrným způsobem v rozsahu 50 - 200 mg; pro srovnání, na dávce závislé zvýšení bylo pozorováno v rozmezí 200 - 300 mg.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Na základě populačního farmakokinetického modelu hodnocení farmakokinetiky posakonazolu byla

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

Tabulka 8. Populační predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrací posakonazolu v ustáleném stavu u pacientů po podávání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg denně (dvakrát denně v 1. den)

Režim	Populace	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tablety (nalačno)	Profylaxe	1,550 (874; 2,690)	1,330 (667; 2,400)
	Léčba invazivní aspergilózy	1,780 (879; 3,540)	1,490 (663; 3,230)
Koncentrát pro infuzní roztok	Profylaxe	1,890 (1,100; 3,150)	1,500 (745; 2,660)
	Léčba invazivní aspergilózy	2,240 (1,230; 4,160)	1,780 (874; 3,620)

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

Děti (< 18 let)

S posakonazolem ve formě koncentrátu pro infuzní roztok jsou k dispozici omezené (n=3) pediatrické zkušenosti (viz body 4.2 a 5.3).

Průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů po opakovaném podání dávek posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi u pediatrických pacientů s neutropenií ve věku od 2 let do méně než 18 let jsou znázorněny v tabulce 9. Pacienti byli zařazeni do 2 věkových skupin a dostávali posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi v dávce 6 mg/kg (maximálně 300 mg) jednou denně (dvakrát denně 1.den) (viz bod 5.1).

Tabulka 9. Souhrn geometrických průměrů farmakokinetických parametrů v ustáleném stavu (% geometrických CV) po opakovaném podávání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a posakonazolu ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi v dávce 6 mg/kg u pediatrických pacientů s neutropenií nebo očekávanou neutropenií

Věková skupina	Typ dávky	N	AUC _{0-24 hod} (ng·hod/ml)	C _{av} * (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)	T _{max} † (hod)	CL/F‡ (l/hod)
2 až <7 let	IV	17	31,100 (48.9)	1,300 (48.9)	3,060 (54.1)	626 (104.8)	1.75 (1.57-1.83)	3.27 (49.3)
	PFS	7	23,000 (47.3)	960 (47.3)	1,510 (43.4)	542 (68.8)	4.00 (2.17-7.92)	4.60 (35.2)
7 až 17 let	IV	24	44,200 (41.5)	1,840 (41.5)	3,340 (39.4)	1,160 (60.4)	1.77 (1.33-6.00)	4.76 (55.7)
	PFS	12	25,000 (184.3)	1,040 (184.3)	1,370 (178.5)	713 (300.6)	2.78 (0.00-	8.39 (190.3)

							4.00)	
IV= posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok; PFS= posakonazol ve formě enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi; AUC _{0-24hod} = plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase 0 do 24 hod; C _{max} = maximální pozorovaná plazmatická koncentrace; C _{min} = minimální pozorovaná plazmatická koncentrace; T _{max} = doba maximální pozorované koncentrace; CL / F = zdánlivá clearance celého těla * C _{av} = plazmatická koncentrace průměrovaná časem (t.j. AUC _{0-24 hod} /24hod) † Medián (minimum-maximum) ‡ Clearance (CL pro IV a CL/F pro PFS)								

Na základě populačního farmakokinetického modelu hodnotícího farmakokinetiku posakonazolu a předpovídajícího expozici u pediatrických pacientů je dosaženo cílové hodnoty průměrné koncentrace expozice posakonazolem v ustáleném stavu (C_{av}) přibližně 1 200 ng/ml a C_{av} ≥ 500 ng/ml u přibližně 90 % pacientů s doporučenou dávkou posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi. Simulace využívající populačního farmakokinetického modelu předpovídají C_{av} ≥ 500 ng/ml u 90 % pediatrických pacientů vážících nejméně 40 kg po podání dávky posakonazolu pro dospělé ve formě enterosolventních tablet (300 mg dvakrát denně 1. den a 300 mg jednou denně od druhého dne).

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pediatrických pacientů naznačuje, že věk, pohlaví, poškození ledvin a etnická příslušnost nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti

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

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

Farmakokinetika posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok je srovnatelná u mladých a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let).

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

Rasa

Ohledně rozdílů mezi různými rasami není pro posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok k dispozici dostatek údajů.

U subjektů černošské rasy byl pozorován mírný pokles (16 %) AUC a C_{max} posakonazolu ve formě perorální suspenze ve srovnání s bělochy. Nicméně bezpečnostní profil posakonazolu u černochů a bělochů byl podobný.

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. C_{av} je u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg zvýšená o 19 %.

Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg navrhuje pečlivé sledování kvůli propuknutí mykotických infekcí.

Porucha funkce ledvin

Po podání jednorázové dávky posakonazolu ve formě perorální suspenze nebyl pozorován žádný vliv lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin ($n = 18$, $\text{Clcr} \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($n = 6$, $\text{Clcr} < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [$> 96 \% \text{ CV}$ (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [$< 40 \% \text{ CV}$]. Nicméně protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu není tedy předpokládán a není doporučena žádná úprava dávek. Posakonazol není odstraňován z krve hemodialýzou. Kvůli variabilitě v expozici musí být pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin pečlivě sledováni s ohledem na průlomové mykotické infekce (viz bod 4.2).

Podobná doporučení platí pro posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok, nicméně specifická studie s posakonazolem ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebyla provedena.

Porucha funkce jater

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

Podobná doporučení platí pro posakonazol ve formě koncentrátu pro infuzní roztok, nicméně specifická studie s posakonazolem ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebyla provedena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u lidí při podávání terapeutické dávky. Tento nález nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. V 12měsíční studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálních nebo periferních nervových systémů při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky.

V 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů.

Tyto nálezy neznamenají nutně potenciál k funkčním změnám u lidí.

Ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u opic nebyly pozorovány žádné účinky na elektrokardiogramy, včetně QT a QTc intervalů, při maximální plazmatické koncentraci 8,9krát vyšší, než jsou koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u lidí při podání 300 mg intravenózní infuzí. Echokardiografie neukázala žádné známky kardiální dekompenzace ve farmakologické studii bezpečnosti s opakovaným podáváním u potkanů při systémové expozici

2,2krát vyšší, než při expozici dosahované terapeuticky. U potkanů a opic byl pozorován vzestup systolického a arteriálního krevního tlaku (až o 29 mmHg) při systémové expozici 2,2krát vyšší (potkani) a 8,9krát vyšší (opice), než je expozice při terapeutických dávkách u lidí.

V 1měsíční studii na opicích s opakovanými dávkami byla pozorována na dávce nezávislá incidence trombů/embolů v plicích. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD)
Dinatrium-edetát
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková [k úpravě pH]
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Posakonazol se nesmí ředit:

Ringerovým roztokem s laktátem
5% glukózou s Ringerovým roztokem s laktátem
4,2% roztokem hydrogenuhličitanu sodného

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned. Není-li použit okamžitě, doba

a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční 20ml lahvička ze skla třídy I uzavřená chlorobutylovou pryžovou zátkou a modrým hliníkovým uzávěrem obsahující 16,7 ml roztoku.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Návod k podávání přípravku Posaconazole Accord koncentrát pro infuzní roztok

- Vychlazenou injekční lahvičku přípravku Posaconazole Accord nechejte ohřát na pokojovou teplotu.
- Asepticky přeneste 16,7 ml posakonazolu do intravenózního vaku (nebo lahve) obsahujícího kompatibilní rozpouštědlo (viz níže seznam rozpouštědel) o objemu v rozmezí 150 ml až 283 ml závislosti na konečné koncentraci, které má být dosaženo (ne nižší než 1 mg/ml a ne vyšší než 2 mg/ml).
- Podejte centrální žilní kanylou, zahrnujícího centrální žilní katetr nebo periferně zavedený centrální žilní katetr (PICC) pomalou intravenózní infuzí trvající přibližně 90 minut. Přípravek Posaconazole Accord, koncentrát pro infuzní roztok se nesmí podávat jako bolus.
- Pokud není centrální žilní katetr k dispozici, lze podat periferním žilním katetrem jednorázovou infuzi o takovém objemu, aby se dosáhlo naředění na přibližně 2 mg/ml. Pokud se podává periferním žilním katetrem, je nutno infuzi podávat po dobu přibližně 30 minut.
Poznámka: v klinických studiích vedly opakované periferní infuze podávané do stejné žíly k reakcím v místě infuze (viz bod 4.8).
- Přípravek Posaconazole Accord je určen k jednorázovému použití.

Následující léčivé přípravky lze podávat současně stejnou infuzní linkou (neboli kanylou) jako Posaconazole Accord, koncentrát pro infuzní roztok:

Amikacin-sulfát
Kaspofofungin
Ciprofloxacín
Daptomycin
Dobutamin-hydrochlorid
Famotidin
Filgrastim
Gentamicin-sulfát
Hydromorfon-hydrochlorid
Levofloxacín
Lorazepam
Meropenem
Mikafungin
Morfin-sulfát

Norepinefrin-tartarát
Chlorid draselný
Vankomycin-hydrochlorid

Další přípravky, které nejsou uvedené v tabulce výše, se nesmí podávat souběžně s posakonazolem stejnou intravenózní linkou (neboli kanylou).

Přípravek Posaconazole Accord, se před podáním musí vizuálně zkontrolovat na výskyt částic. Barva roztoku posakonazolu se pohybuje od bezbarvé do světle žluté. Změny barvy v tomto rozmezí nemají na kvalitu přípravku vliv.

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

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, kromě přípravků uvedených dále:

5% glukóza ve vodě
0,9% chlorid sodný
0,45% chlorid sodný
5% glukóza a 0,45% chlorid sodný
5% glukóza a 0,9% chlorid sodný
5% glukóza a 20 mekv KCl

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/462/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 4. 2019
Datum prodloužení registrace: 2. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2024