

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 100 mg posakonazolu.

Pomocné látky se známým účinkem

Monohydrát laktózy 80,0 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Žluté, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky o délce přibližně 19,9 mm s vyraženým označením „P100“ na jedné straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza

Přípravek Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg a u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním refrakterním na amfotericin B nebo itraconazol 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 itraconazolu, nebo u pacientů, kteří itraconazol netolerují;
- Kokcidiodomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itraconazolu nebo flukonazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují.

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

Přípravek Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety je rovněž indikován jako profylaxe invazivních mykotických infekcí u následujících pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg a u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Pacienti, kteří dostávají remisi indukující chemoterapii pro akutní myeloidní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých se očekává protrahovaná neutropenie a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;

- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní léčbu kvůli reakci štetu proti hostiteli a u nichž je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Nezaměnitelnost mezi přípravky s posakonazolem v tabletách a s posakonazolem v perorální suspenzi

Tablety nejsou zaměnitelné s perorální suspenzí kvůli rozdílům mezi těmito dvěma lékovými formami ve frekvenci dávkování, způsobu podávání s jídlem a dosažené plazmatické koncentraci léčiva. Proto u každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro dávku.

Dávkování

Posakonazol je také dostupný jako perorální suspenze o koncentraci 40 mg/ml, 300 mg koncentrát pro infuzní roztok a 300 mg enterosolventní prášek a rozpouštědlo pro perorální suspenzi. Posakonazol ve formě tablet obecně poskytuje vyšší plazmatické expozice léčivu než posakonazol ve formě perorální suspenze za podmínek po jídle i nalačno.

Proto jsou tablety upřednostňovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací.

Doporučená dávka u pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg a u dospělých je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučená dávka u pediatrických pacientů od 2 let s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg a u dospělých podle indikace

Indikace	Dávka a délka léčby (Viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze pro dospělé)	Nasycovací dávka 300 mg (tři 100 mg tablety nebo 300 mg koncentráty pro infuzní roztok) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100 mg tablety nebo 300 mg koncentráty pro infuzní roztok) jednou denně. Každou dávku tablet lze užívat bez ohledu na příjem potravy. Doporučená celková délka léčby je 6–12 týdnů. Přejít mezi intravenózním a perorálním podáním je vhodný, pokud je klinicky indikován.
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	Nasycovací dávka 300 mg (tři 100 mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100 mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užívat bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a na klinické odpovědi.
Profylaxe invazivních mykotických infekcí	Nasycovací dávka 300 mg (tři 100 mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100 mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užívat bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má profylaxe posakonazolem začít několik dní před očekávaným nástupem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk v mm ³ .

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C klasifikace chronického onemocnění jater dle Childa a Pugh) 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. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Způsob podání.

Perorální podání

Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost přípravku Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety. Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se vodou, nesmí se drtit, žvýkat ani lámat.

4.3 Kontraindikace

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

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4 terfenadinem, astemizolem, cisapridem, pimoizidem, halofantrinem nebo chinidinem, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení intervalu QTc a vzácně výskyt arytmií torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

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

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

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

Sledování jaterních funkcí

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

Prodloužení QTc intervalu

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

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

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

Lékové interakce

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

Midazolam a další benzodiazepiny

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dechu 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 dávky benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně záchvatů 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 tam, kde není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu

(TLS - tumour lysis syndrome) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SmPC přípravku s venetoklaxem.

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

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

Plazmatická expozice

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

Gastrointestinální dysfunkce

K dispozici jsou pouze omezené farmakokinetické údaje o použití přípravku u pacientů s těžkou gastrointestinální dysfunkcí (jako je například těžké průjemové onemocnění). U pacientů s těžkým průjemovým onemocněním nebo zvracením je třeba pečlivě sledovat, zda u nich nedochází k propuknutí průlomových mykotických infekcí.

Fotosenzitivní reakce

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

Laktóza:

Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety obsahuje 80,0 mg monohydrátu laktózy usušeného rozprášením v jedné tabletě. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík:

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

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

Rifabutin

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

se účinku posakonazolu na plazmatické hladiny rifabutinu viz také níže.

Flukloxacilin

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

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval $C_{\max}$ posakonazolu o 45 % a AUC posakonazolu o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenzu 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 průlomové mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo $C_{\max}$ a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg jednou denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %. Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem, není znám.

Fenytoin

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

Antagonisté H2 receptorů a inhibitory protonové pumpy

Při současném užívání tablet posakonazolu s antacidy, antagonisty H₂-receptorů a inhibitory protonové pumpy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky. Pokud se posakonazol v tabletách podává současně s antacidy, antagonisty H₂-receptorů a inhibitory protonové pumpy, žádná úprava dávky posakonazolu v tabletách není potřeba.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice 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. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání s posakonazolem na plazmatické hladiny substrátů CYP3A4 může být také proměnlivý i u jednoho pacienta.

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

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu 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 reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)

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

Vinka alkaloidy

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

Rifabutin

Posakonazol zvyšoval $C_{\max}$ rifabutinu o 31 % a AUC rifabutinu 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 úplného 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 zvýšení $C_{\max}$ a 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení AUC sirolimu (2 mg v jednorázové dávce). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi časté monitorování minimální koncentrace sirolimu v plné 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 minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, vyústit v subterapeutické hladiny. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům a výsledkům biopsie tkání.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžadovalo snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost 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). Poté mají být plazmatické hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovány během současného podávání obou přípravků a po skončení léčby posakonazolem a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

Takrolimus

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

Inhibitory HIV proteázy

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

Během současného podávání s posakonazolem se doporučuje časté sledování nežádoucích účinků a projevů toxicity spojených s antiretrovirovými přípravky, které jsou substráty CYP3A4.

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované CYP3A4

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

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

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

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

Digoxin

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

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrace glukózy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U pacientů s diabetem 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 inhibitorem CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibitoru CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (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 během léčby používat 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 laktujícími potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem se musí kojení přerušit.

Fertilita

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

samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,6násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti pocházejí především 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 ve vztahu k léčbě zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Posakonazol tablety

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

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

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

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	neutropenie

Méně časté	trombocytopenie, leukopenie, anémie, eozinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny
Vzácné	hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	alergická reakce
Vzácné	hypersenzitivní reakce
Endokrinní poruchy	
Vzácné	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi, pseudohyperaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnezemie
Méně časté	hyperglykémie, hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku
Vzácné	psychotická porucha, deprese
Poruchy nervového systému	
Časté	parestezie, závrať, 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	porucha sluchu
Srdeční poruchy	
Méně časté	syndrom dlouhého intervalu 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, 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	nárůst hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT)
Méně časté	hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce
Vzácné	jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, asterixis
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	vyrážka, pruritus
Méně časté	ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie
Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, vezikulární vyrážka
Není známo	fotosenzitivní reakce [§]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Méně časté	bolest zad, bolest šíje, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, zvýšený kreatinin v krvi
Vzácné	renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	menstruační porucha
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 neklidu, zánět sliznice
Vzácné	edém jazyka, edém 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, koncentráty pro infuzní roztok a enterosolventního prášku a rozpouštědla pro perorální suspenzi.

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 posakonazolem v tabletách nejsou žádné zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických hodnocení dostávali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

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

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 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), druhy rodu *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologické údaje naznačují, že posakonazol působí proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; nicméně těchto údajů není tolik, 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) *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 *Aspergillus spp.*

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 dostatečné údaje ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy rodu *Aspergillus spp.* 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 $\leq 0,06$ mg/l, R $> 0,06$ mg/l
- *Candida tropicalis*: S $\leq 0,06$ mg/l, R $> 0,06$ mg/l
- *Candida parapsilosis*: S $\leq 0,06$ mg/l, R $> 0,06$ mg/l
- *Candida dubliniensis*: S $\leq 0,06$ 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 jinými 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 léčba přinese přídavný prospěch pro pacienta.

Klinické zkušenosti

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

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

Pacienti byli léčeni posakonazolem (n=288) ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet podávaným v dávce 300 mg jednou 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 původního 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

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalita u ITT ve 42. dni	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Mortalita u ITT ve 84. dni	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Mortalita u FAS v 42. dni	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Mortalita u FAS v 84. dni	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)

* Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle 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

Populace	Posakonazol		Vorikonazol		Rozdíl* (95% CI)
	N	Úspěch (%)	N	Úspěch (%)	
Celková klinická odpověď u FAS v 6. týdnu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celková klinická odpověď u FAS ve 12. týdnu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

* Úspěšná celková klinická odpověď byla definována jako přežití s částečnou nebo celkovou odpovědí. Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettinen a Nurminen stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochran-Mantel-Haenszelovy metody vážení

Souhrn přemostňující studie posakonazolu v tabletách

Studie 5615 byla nekomparativní, multicentrická studie provedená s cílem vyhodnotit farmakokinetické vlastnosti, bezpečnost a snášenlivost posakonazolu v tabletách. Studie 5615 byla provedena na podobné populaci pacientů, jaká byla předtím studována v pivotním klinickém programu provedeném s posakonazolem v perorální suspenzi. Farmakokinetické a bezpečnostní údaje ze studie 5615 byly přemostěny na stávající údaje (včetně údajů o účinnosti) pro perorální suspenzi.

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

Série farmakokinetických vzorků byly odebrány první den a v ustáleném stavu 8. den u všech subjektů části 1 a u podskupiny subjektů části 2. Navíc bylo v několika dnech během ustáleného stavu před další dávkou (C_{min}) odebráno několik náhradních farmakokinetických vzorků od větší populace subjektů. Na základě průměrných koncentrací C_{min} bylo možno vypočítat predikovanou průměrnou koncentraci (C_{av}) pro 186 subjektů, kterým se podávala dávka 300 mg. Farmakokinetická analýza C_{av} u pacientů zjistila, že 81 % subjektů léčených dávkou 300 mg jednou denně dosáhlo predikované C_{av} v ustáleném stavu v rozpětí 500 až 2 500 ng/ml. Jeden subjekt (<1 %) měl predikovanou C_{av} pod 500 ng/ml a 19 % subjektů mělo predikovanou C_{av} nad 2 500 ng/ml. Subjekty dosáhly střední hodnoty predikované C_{av} v ustáleném stavu 1 970 ng/ml.

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

Tabulka 5. Analýzy kvartilů C_{av} v pivotních studiích u pacientů s posakonazolem v tabletách a perorální suspenzi

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

Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi

Invazivní aspergilóza

Účinnost posakonazolu v perorální suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací studii záchranné terapie (studie 0041) při léčbě invazivní aspergilózy u pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální lékové formy) nebo itrakonazolu 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 pracovištích jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 6, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině.

Nicméně nejednalo se o prospektivní, randomizovanou, kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

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

	Posakonazol v perorální suspenzi		Externí kontrolní skupina	
Celková odpověď	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Úspěch dle druhu				
Vše mykologicky potvrzeno <i>Aspergillus</i> spp. ²	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 %)

² Zahrnuje jiné méně časté druhy nebo druhy neznámé.

Druhy rodu *Fusarium* spp.

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

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

Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (studie 316 a 1 899)

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

Studie 316 bylo randomizované, dvojité zaslepené klinické hodnocení porovnávající posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba 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 myeloidní 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 profylaktického podání nejčastější průlomovou infekcí. V tabulce 7 a 8 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence průlomových aspergilových infekcí byla nižší u pacientů dostávajících profylaktickou léčbu posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 7. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	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 hodnoceného přípravku + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky hodnoceného 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 8. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	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 hodnoceného přípravku + 7 dní; ve studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky hodnoceného 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 (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 tabletách jsou u pediatrické populace k dispozici omezené zkušenosti.

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

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

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

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hodnocení elektrokardiogramů

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy

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

Absorpce

Posakonazol v tabletách se absorbuje s mediánem T_{max} 4 až 5 hodin a po jednorázovém i

opakovaném podání až do dávky 300 mg vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce.

Potrava neovlivňuje biologickou dostupnost přípravku Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety. V bioekvivalenční studii provedené pro Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety nebyl zjištěn významný vliv potravy. Srovnání parametrů C_{max} a AUC přípravku Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventních tablet podávaných nalačno a po jídle odhalilo vysokou míru podobnosti a vedlo k závěru o bioekvivalenci podávání nalačno a po jídle.

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

Distribuce

Posakonazol, po podání v tabletě, má průměrný zdánlivý distribuční objem 394 litrů (42 %), pohybující se ve studiích u zdravých dobrovolníků v rozmezí 294-583 litrů.

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

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

Tabulka 9. Populační predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrací posakonazolu v ustáleném stavu u pacientů po podávání posakonazolu ve formě 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 v tabletách jsou u pediatrické populace omezené zkušenosti (n=3).

U pediatrických pacientů byla hodnocena farmakokinetika posakonazolu v perorální suspenzi. Po podání 800 mg posakonazolu v perorální suspenzi denně v rozdělených dávkách při léčbě invazivních mykotických infekcí, byla průměrná nejnižší plazmatická koncentrace u 12 pacientů ve věku 8–17 let (776 ng/ml) podobná koncentracím u 194 pacientů ve věku 18–64 let (817 ng/ml). Pro pacienty mladší 8 let nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Obdobně byla ve studiích profylaktického podávání průměrná koncentrace posakonazolu (Cav) v ustáleném stavu u deseti dospívajících (ve věku 13–17 let) srovnatelná s Cav u dospělých (≥ 18 let).

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti

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

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s věkem. Cav posakonazolu je obecně srovnatelná u mladších a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let), avšak Cav 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 v tabletách 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

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

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

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. U pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg je Cav snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg je Cav zvýšena o 19 %.

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

Porucha funkce ledvin

Po podání jednorázové dávky posakonazolu v perorální suspenzi nebyl pozorován žádný vliv mírné až středně těžké poruchy funkce ledvin (n=18 $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiku posakonazolu; proto není potřeba žádné úpravy dávkování. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (n=6, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²) byla AUC posakonazolu velmi proměnlivá [> 96 % CV (koeficient variance)] ve srovnání s ostatními renálními skupinami [< 40 % CV]. Nicméně, protože posakonazol není významně vylučován ledvinami, vliv těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku posakonazolu není tedy předpokládán a není zapotřebí úpravy dávek. Posakonazol není odstraňován z krve hemodialýzou.

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

Porucha funkce jater

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

V neklinické studii s intravenózním podáním posakonazolu velmi mladým psům (dávky podávány od věku 2 až 8 týdnů) byl u ošetřovaných zvířat v porovnání s kontrolními zvířaty pozorován vzestup incidence zvětšení mozkových komor. V následujícím 5měsíčním období bez léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci zvětšení mozkových komor mezi kontrolními a

ošetřovanými zvířaty. U psů s tímto nálezem nebyly žádné neurologické, behaviorální ani vývojové abnormality, přičemž podobné zjištění ohledně mozku nebylo při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (ve věku 4 dny až 9 měsíců) nebo při intravenózním podávání posakonazolu mladým psům (ve věku 10 až 23 týdnů) pozorováno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Acetát-sukcinát hypromelózy

Hypromelóza

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelózy

Monohydrát laktózy usušený rozprášením

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

Částečně substituovaná hyprolóza

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Posakonazol Abdi 100 mg enterosolventní tablety jsou baleny v PVC/PE/PVDC Al fólii.

Posakonazol Abdi enterosolventní tablety jsou baleny v blistrech v krabičkách po 24, 48 nebo 96 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/376/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.07.2023
Prodloužení registrace: 26.11.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2024