

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Posakonazol Sandoz 100 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 100 mg posakonazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Rumena, obložena tableta v obliki kapsule, dolga približno 17,5 mm in široka 6,7 mm ter z vtisnjeno oznako "100P" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Posakonazol Sandoz je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- Invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil;
- Fuzarioze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B;
- Kromoblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, odporno na itraconazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itraconazola;
- Kokcidiodomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itraconazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Posakonazol Sandoz je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri:

- Bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML - *acute myelogenous leukemia*) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS - *myelodysplastic syndromes*) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe;
- Prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT - *hematopoietic stem cell transplant*), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

Za uporabo pri orofaringealni kandidozi glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila s posakonazolom v obliki peroralne suspenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Medsebojna nezamenljivost tablet in peroralne suspenzije s posakonazolom

Tablet in peroralne suspenzije se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo zaradi razlik med oblikama v pogostnosti odmerjanja, razlik pri uporabi s hrano in razlik v doseganju plazemskih koncentracij zdravila. Za vsako obliko je potrebno upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju glivnih okužb ali podporni oskrbi bolnikov z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Odmerjanje

Zdravila s posakonazolom so na voljo tudi kot peroralna suspenzija 40 mg/ml in 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. Posakonazol v obliki tablet je primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije in na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost učinkovini kot posakonazol v obliki peroralne suspenzije.

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

Indikacija	Odmerek in trajanje zdravljenja (glejte poglavje 5.2)
Rezistentne invazivne glivne okužbe (IFI - <i>invasive fungal infections</i>) / bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja prvega izbora	Začetni odmerek 300 mg (tri 100 mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100 mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Profilaksa invazivnih glivnih okužb	Začetni odmerek 300 mg (tri 100 mg tablete) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100 mg tablete) enkrat na dan. Vsak odmerek se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Trajanje zdravljenja je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso s posakonazolom začeti več dni pred pričakovanim pojavom nevtropenije in naj se nadaljuje še 7 dni po zvečanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni priporočeno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti

učinkovini v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo potrebno prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost posakonazola pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Podatkov za zdravilo v obliki tablet ni na voljo.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Zdravilo Posakonazol Sandoz je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba pogoltniti cele, z nekaj vode in se jih ne sme drobiti, žvečiti ali lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi torsades de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA, simvastatinom, lovastatinom in atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju posakonazola bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

Jetрна toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s posakonazolom pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje s posakonazolom.

Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Posakonazol se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Posakonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

- kongenitalno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, še posebej v primeru srčnega popuščanja,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasna uporaba z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc (razen tistih, ki so omenjena v poglavju 4.3).

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

Medsebojno delovanje zdravil

Posakonazol je zaviralec CYP3A4, zato ga je le v posebnih primerih dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki se presnovijo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja se lahko o sočasni uporabi posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) razmisli le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi hudimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), določeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) in efavirenz

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Plazemska izpostavljenost

Koncentracije posakonazola v plazmi so po uporabi tablet običajno večje kot po uporabi peroralne suspenzije. Koncentracije posakonazola v plazmi se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo (glejte poglavje 5.2). Trenutno je na voljo malo podatkov o varnosti pri večji izpostavljenosti učinkovini po uporabi posakonazola v obliki tablet.

Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (breakthrough) glivnih okužb.

Zdravilo Posakonazol Sandoz vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na gastrozistentno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirensa se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se C_{max} in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

Fenitoin

Fenitoin (200 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 41 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in fenitoina ter podobnih induktorjev (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

Antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke

Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H_2 in zaviralcev protonske črpalke niso opazili klinično pomembnih učinkov. Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H_2 in zaviralcev protonske črpalke prilagoditev odmerka tablet posakonazola ni potrebna.

Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je

bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi ergot

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina), kar lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

Alkaloidi vinke

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana s hudimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke, kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih hudih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglavnega zdravljenja.

Rifabutin

Posakonazol je povečal C_{max} rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (za informacije glede učinkov rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola glejte tudi zgoraj). V primeru sočasne uporabe teh učinkovin je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

Sirolimus

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so prejele enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala C_{max} sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar se pričakuje, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom ter po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem

delu običajnega terapevtskega razpona in posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

Ciklosporin

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila hude neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek ciklosporina je treba prilagoditi, kot je potrebno.

Takrolimus

Posakonazol je povečal C_{max} takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek takrolimusa je treba prilagoditi, kot je potrebno.

Zaviralci proteaze HIV

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih C_{max} atazanavirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanavirjem oziroma z atazanavirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala C_{max} intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala C_{max} peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur.

Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo, je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Digoksin

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

Sulfonilsečnine

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (3,4-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,6-kratnik v primerjavi z uporabo 300-mg tablet na podlagi plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, je potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.

Zdravilo v obliki tablet so raziskali pri bolnikih z AML ali MDS in pri bolnikih po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT - *hematopoietic stem cell transplant*), vendar le pri tistih, ki so imeli bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) ali tveganje zanjo. Najdaljša

izpostavljenost zdravilu v obliki tablet je bila krajša kot izpostavljenost zdravilu v obliki peroralne suspenzije. Plazemska izpostavljenost zdravilu iz tablet je bila večja od tiste, ki so jo opazili pri peroralni suspenziji. Večje pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče izključiti.

Povzetek varnostnega profila

Tablete, ki vsebujejo posakonazol

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 230 bolnikih, vključenih v ključno klinično študijo. Bolnike so vključili v neprimerjalno preskušanje farmakokinetike in varnosti tablet posakonazola, uporabljenih za antimikotično profilakso. Bolniki so imeli oslavljen imunski sistem in osnovne bolezni, med njimi hematološke malignome, nevtropenijo po kemoterapiji, GVHD ali so bili po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT- *hematopoietic stem cell transplant*). Srednji čas zdravljenja s posakonazolom je bil 28 dni. Dvajset bolnikov je prejelo dnevni odmerek 200 mg, 210 bolnikov pa dnevni odmerek 300 mg (po uporabi dvakrat na dan 1. dan v obeh skupinah).

Varnost tablet in peroralne suspenzije, ki vsebujejo posakonazol

Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinična preskušanja, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi hudimi, z zdravilom povezanimi, neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 336 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinična preskušanja. Varnostni profil tablet je podoben varnostnemu profilu peroralne suspenzije.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in/ali v obdobju trženja*

Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti: Občasni: Redki:	nevtropenija trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
Bolezni imunskega sistema Občasni: Redki:	alergijska reakcija preobčutljivostna reakcija
Bolezni endokrinega sistema Redki: Neznana pogostnost:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi psevdoaldosteronizem
Presnovne in prehranske motnje Pogosti: Občasni:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija hiperglikemija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje Občasni: Redki:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja psihotična motnja, depresija

Bolezni živčevja Pogosti: Občasni: Redki:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevizija konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
Očesne bolezni Občasni: Redki:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida diplopija, skotom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Redki:	okvara sluha
Srčne bolezni Občasni: Redki:	sindrom dolgega QT ^s , nenormalen elektrokardiogram ^s , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija torsades de pointes, nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni Pogosti: Občasni: Redki:	hipertenzija hipotenzija, vaskulitis pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Občasni: Redki:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
Bolezni prebavil Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	navzea bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, zaprtje, anorektalno nelagodje pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih krvavitev v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT) okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriksiz
Bolezni kože in podkožja Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj, pruritus razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	

Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
Bolezni sečil in ledvic Občasni: Redki:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Pogosti: Občasni: Redki:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice edem jezika, edem obraza
Preiskave Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih pri uporabi peroralne suspenzije, gastrorezistentnih tablet in koncentrata za raztopino za infundiranje.

§ Glejte poglavje 4.4.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem tablet posakonazola ni.

Med kliničnimi preskušnji niso bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan, nič drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan.

Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo. V primeru prevelikega odmerjanja posakonazola ni na voljo nobenega posebnega zdravljenja. V poštev pride podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola, oznaka ATC: J02AC04

Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 α -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *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*, in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

Odpornost

Našli so klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za posakonazol. Glavni mehanizem odpornosti je pridobitev substitucij v tarčni beljakovini, CYP51.

Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus spp.*

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus spp.* Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - *susceptible*); odporni (R - *resistant*)]:

- *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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste *Candide*.

Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih zdravil naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih zdravil, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da kombinirano zdravljenje dodatno koristi.

Klinične izkušnje

Povzetek premostitvene študije s tabletami posakonazola

Študija 5615 je bila neprimerjalna, multicentrična študija za oceno farmakokinetičnih lastnosti, varnosti in prenašanja tablet posakonazola. Študijo 5615 so izvedli pri podobni populaciji bolnikov, kot je bila pred tem preučena v ključnem kliničnem programu s peroralno suspenzijo posakonazola. S podatki o farmakokinetiki in varnosti iz študije 5615 je bila opravljena premostitev na obstoječe podatke (vključno s podatki o učinkovitosti), pridobljene s peroralno suspenzijo.

Populacija preiskovancev je vključevala: 1) bolnike z AML ali MDS, ki so nedavno prejeli kemoterapijo in se jim je pojavila, ali je bilo pričakovano, da se jim bo pojavila pomembna nevtropenija, oziroma 2) bolnike, ki so imeli opravljeno presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT – *hematopoietic stem cell transplant*) in so prejeli imunosupresivno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje GVHD. Ocenili so skupini z dvema različnima odmerjanjema: 200 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 200 mg enkrat na dan (del IA) in 300 mg dvakrat na dan 1. dan in nato 300 mg enkrat na dan (del IB in del 2).

Zaporedne farmakokinetične vzorce so vzeli 1. dan in v stanju dinamičnega ravnovesja 8. dan, in sicer vsem preiskovancem iz dela 1 in podskupini preiskovancev iz dela 2. Poleg tega so redko razporejene farmakokinetične vzorce odvzeli ob več dneh v stanju dinamičnega ravnovesja pred naslednjim odmerkom (C_{min}) za večjo populacijo preiskovancev. Na podlagi povprečnih koncentracij C_{min} je bilo mogoče za 186 preiskovancev, ki so prejeli 300 mg, izračunati predvideno povprečno koncentracijo (C_{av}). Farmakokinetična analiza pri bolnikih s C_{av} je pokazala, da je 81 % preiskovancev, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkrat na dan, doseglo predvideno C_{av} v stanju dinamičnega ravnovesja od 500 do 2.500 ng/ml. En preiskovanec (< 1 %) je imel predvideno C_{av} pod 500 ng/ml in 19 % preiskovancev je imelo predvideno C_{av} nad 2.500 ng/ml. Preiskovanci so dosegli povprečno predvideno C_{av} v stanju dinamičnega ravnovesja 1.970 ng/ml.

Preglednica 3 prikazuje primerjavo izpostavljenosti (C_{av}) po uporabi tablet posakonazola in peroralne suspenzije posakonazola v terapevtskih odmerkih pri bolnikih, predstavljeno z analizo kvartilov. Izpostavljenost je po uporabi tablet na splošno večja kot po uporabi peroralne suspenzije posakonazola, vendar pa se ena in druga prekrivata.

Preglednica 3. Analiza kvartilov C_{av} ključnih študij pri bolnikih z uporabo tablet in peroralne suspenzije posakonazola

	Tablete posakonazola	Peroralna suspenzija posakonazola		
	Profilaksa pri AML in HSCT Študija 5615	Profilaksa pri GVHD Študija 316	Profilaksa pri nevtropeniji Študija 1899	Zdravljenje – invazivna aspergiloza Študija 0041
	300 mg enkrat na dan (1. dan 300 mg dvakrat na dan)*	200 mg trikrat na dan	200 mg trikrat na dan	200 mg štirikrat na dan (hospitalizirani), nato 400 mg dvakrat na dan

Kvartil	Razpon pCav (ng/ml)	Razpon Cav (ng/ml)	Razpon Cav (ng/ml)	Razpon Cav (ng/ml)
Kv1	442 – 1.223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Kv2	1.240 – 1.710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Kv3	1.719 – 2.291	915 – 1.563	490 – 734	550 – 861
Kv4	2.304 – 9.523	1.563 – 3.650	734 – 2.200	877 – 2.010

pCav: predvidena Cav
Cav = povprečna koncentracija, merjena v stanju dinamičnega ravnovesja
*20 bolnikov je prejelo 200 mg enkrat na dan (200 mg dvakrat na dan 1. dan)

Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

Invazivna aspergiloza

V neprimerjalnem preskušanju (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itraconazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljalo za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 4, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

Preglednica 4. Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Uspešnost po vrstah		
<i>Vse mikološko potrjene</i>		
<i>Aspergillus spp.</i> 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 Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste

Fusarium spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo tudi do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itraconazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itraconazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

Kromoblastomikoza/micetom

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo tudi do 377

dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* spp.

Kokcidioidomikoza

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)

Opravljeni sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepo preskušanje s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD - *graft-versus-host disease*). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način.

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom povprečno 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila na novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itrakonazolom povprečno 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 5 in 6. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

Preglednica 5. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina ^a	Vrednost p
Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami			
Obdobje zdravljenja^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Določeno časovno obdobje^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni; v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji; v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

Preglednica 6. Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina^a
Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo		
Obdobje zdravljenja^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^c	3/291 (1)	17/288 (6)
Določeno časovno obdobje^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni; v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

c: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do 100. dne po randomizaciji; v študiji 316 pa od začetka študije do 111. dne po začetku študije.

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %), $p = 0,048$]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ($p = 0,0354$), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ($p = 0,0209$).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299, $p = 0,0413$).

Pediatrična populacija

Izkušnje s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih ni.

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so v študiji invazivnih glivnih okužb zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 800 mg/dan. Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov je varnostni profil zdravila videti podoben kot pri bolnikih, starih ≥ 18 let.

Poleg tega je dvanajst bolnikov, starih od 13 do 17 let, prejelo peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 600 mg/dan za profilakso invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899). Varnostni profil zdravila je pri teh bolnikih, mlajših od 18 let, videti podoben kot pri odraslih. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri 10 od teh pediatričnih bolnikov je farmakokinetični profil videti podoben kot pri bolnikih, starih ≥ 18 let.

Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starim od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Opazili so korelacijo med količnikom celotne izpostavljenosti zdravilu in vrednosti MIC (AUC/MIC) ter kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo ~200. Posebej pomembno je, da poskušamo zagotoviti, da pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom*, dosežemo največje plazemske koncentracije (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja).

Absorpcija

Tablete posakonazola se absorbirajo s srednjo vrednostjo t_{max} od 4 do 5 ur in imajo po enkratnem in večkratnih odmerkih do 300 mg odmerku sorazmerno farmakokinetiko.

Po enkratnem odmerku 300 mg posakonazola v tabletah po zelo mastnem obroku sta bili pri zdravih prostovoljcih $AUC_{0-72 \text{ ur}}$ in C_{max} večji kot po uporabi na tešče ($AUC_{0-72 \text{ ur}}$ za 51 % in C_{max} za 16 %).

Plazemske koncentracije posakonazola se lahko po uporabi tablet pri nekaterih bolnikih sčasoma povečajo. Razlog za časovno odvisnost pojava ni popolnoma jasen.

Porazdelitev

Po uporabi tablet je povprečni navidezni volumen porazdelitve posakonazola 394 l (42 %) in v študijah pri zdravih prostovoljcih sega od 294 do 583 l.

Posakonazol je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

Izločanje

Po uporabi tablet je izločanje posakonazola počasno; povprečni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je 29 ur (razpon od 26 do 31 ur) in povprečni navidezni očistek sega od 7,5 do 11 l/uro. Po uporabi ^{14}C -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; v urinu se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena do 6. dne pri uporabi 300 mg odmerka (enkrat na dan po začetnem odmerku dvakrat na dan 1. dan).

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Otroci (< 18 let)

Izkušenj s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih ni.

Pri pediatričnih bolnikih so ocenili farmakokinetiko peroralne suspenzije posakonazola. Po uporabi peroralne suspenzije posakonazola 800 mg na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivnih

okužb je bila povprečna najmanjša plazemska koncentracija pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobna kot pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let, ni na voljo. Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{av}) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva s C_{av} , doseženi pri odraslih (starih ≥ 18 let).

Spol

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

Starejši

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri mlajših in pri starejših bolnikih primerljiva. V celoti niso ugotovili razlik v varnosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi bolniki, zato geriatričnim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Rasa

O uporabi tablet posakonazola pri različnih rasah ni dovolj podatkov.

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in C_{max} posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

Telesna masa

Farmakokinetično modeliranje z obliko peroralnih tablet kaže, da je lahko izpostavljenost posakonazolu manjša pri bolnikih, ki tehtajo več kot 120 kg. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb.

Bolniki, zlasti tisti, ki prejemajo posakonazol po presaditvi hematopoetskih celic in imajo majhno telesno maso (< 60 kg), imajo večjo verjetnost za povečane koncentracije posakonazola v plazmi in jih je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

Okvara ledvic

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ($n = 18$, očistek kreatinina ≥ 20 ml/min/1,73 m²) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ($n = 6$, očistek kreatinina < 20 ml/min/1,73 m²) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (> 96 % KV – *coefficient of variance*)] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [< 40 % KV]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v tabletah, vendar pa specifične študije s tabletami posakonazola niso bile izvedene.

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3- do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur.

Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

Podobna priporočila veljajo za posakonazol v tabletah, vendar pa specifične študije s tabletami posakonazola niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opažali tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opažali supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so ≥ 3 mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opažali funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opažali pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri največjih koncentracijah v plazmi, ki so bile 8,5-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 2,1-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opažali pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 2,1-krat oz. 8,5-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

Posakonazol v študijah *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen. Študije kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1 (tip B)

trietilcitrat

ksilitol

hidroksipropilceluloza
propilgalat
mikrokristalna celuloza
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v Alu-Alu pretisne omote – 24 ali 96 gastrorezistentnih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 24 x 1 in 96 x 1 tableta v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Beli neprosojni pretisni omoti iz PVC/PCTFE-Alu – 24 ali 96 gastrorezistentnih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 24 x 1 in 96 x 1 tableta v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Beli neprosojni pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC-Alu – 24 ali 96 gastrorezistentnih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 24 x 1 in 96 x 1 tableta v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

HDPE vsebnik za tablete s polipropilenskim zamaškom – 60 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02681/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 1. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 3. 2020