POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Posakonazol Teva 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 približno 6,7 mm, z vtisnjeno oznako "100P" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Posakonazol Teva je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):
- invazivne aspergiloze.

Zdravilo Posakonazol Teva je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri pediatričnih bolnikih, ki so starejši od 2 let in tehtajo več kot 40 kg, ter odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):
- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B ali itrakonazol, 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 itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itrakonazola,
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B, itrakonazol 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 Teva je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri naslednjih pediatričnih bolnikih, ki so starejši od 2 let in tehtajo več kot 40 kg, ter odraslih (glejte poglavji 4.2 in 5.1):
- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) 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 zdravila pri orofaringealni kandidiazi prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila posakonazol v obliki peroralne suspenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Medsebojna nezamenljivost tablet, ki vsebujejo posakonazol in peroralne suspenzije, ki vsebuje posakonazol
Tablet se ne sme uporabljati medsebojno zamenljivo s peroralnimi suspenzijami zaradi razlik med oblikama v pogostnosti odmerjanja, razlik pri uporabi s hrano in razlik v doseganju plazemskih koncentracij zdravila. Za vsako obliko je treba upoštevati posebna priporočila za odmerke.

Odmerjanje

Posakonazol je na voljo tudi kot peroralna suspenzija 40 mg/ml, 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in 300 mg gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo. Posakonazol v obliki tablet na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost zdravilu kot posakonazol v obliki peroralne suspenzije pod obema pogojema (na tešče ali po jedi). Zato so tablete primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije.

Priporočeno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, ki so starejši od 2 let in tehtajo več kot 40 kg, ter odraslih je podano v Preglednici 1.

Posakonazol v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo je priporočen za peroralno uporabo pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 2 leti ali več in tehtajo 40 kg ali manj. Za dodatne informacije o odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila v obliki gastrorezistentnega praška in vehikla za peroralno suspenzijo.

Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, ki so stari več kot 2 leti in tehtajo več kot 40 kg, ter odraslih glede na indikacijo

Indikacija	**Odmerek in trajanje zdravljenja** (glejte poglavje 5.2)
Zdravljenje invazivne aspergiloze (samo za odrasle)	Začetni odmerek 300 mg (tri 100-mg tablete ali 300 mg koncentrata za raztopino za infundiranje) dvakrat na dan prvi dan, nato 300 mg (tri 100-mg tablete ali 300 mg koncentrata za raztopino za infundiranje) enkrat na dan. Vsak odmerek tablet se lahko vzame ne glede na uživanje hrane. Priporočamo, da zdravljenje skupno traja od 6 do 12 tednov. Menjava med intravensko in peroralno uporabo je sprejemljiva, če je klinično indicirana.
Rezistentne invazivne glivne okužbe/bolniki z rezistentno glivno okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. 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 traja 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 potrebno (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 temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba 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 2 let, nista bili dokazani. Klinični podatki niso na voljo.

Način uporabe
za peroralno uporabo

Gastrorezistentne tablete 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).

Sočasna uporaba med uvedbo zdravljenja in v obdobju titracije odmerka venetoklaksa pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (CLL - Chronic Lymphocytic Leukaemia) (glejte poglavji 4.4 in 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.

Jetrna 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 lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev 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 resnimi 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).

Toksičnost venetoklaksa
Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A, vključno s posakonazolom, in substrata CYP3A4 venetoklaksa lahko poveča toksičnost venetoklaksa, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome) in nevtropenije (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Za podrobna navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

Rifamicinski antibiotiki (rifampicin, rifabutin), flukloksacilin, 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).

Fotosenzitivna reakcija
Posakonazol lahko povzroči povečano tveganje za fotosenzitivno reakcijo. Bolnikom je treba svetovati, naj se med zdravljenjem izogibajo izpostavljanju soncu brez ustrezne zaščite, kot so zaščitna oblačila in sredstvo za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem (SPF – sun protection factor).

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).

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 bruhajo, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

Zdravilo Posakonazol Teva vsebuje natrij:
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni, da je »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.

Flukloksacilin
Flukloksacilin (induktor CYP450) lahko zmanjša koncentracije posakonazola v plazmi. Sočasni uporabi posakonazola in flukloksacilina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4).

Efavirenz
Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza 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 H2 in zaviralci protonske črpalke
Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H2 in zaviralcev protonske črpalke niso opazili klinično pomembnih učinkov. Med sočasno uporabo tablet posakonazola in antacidov, antagonistov receptorjev H2 in zaviralcev protonske črpalke prilagoditev odmerka tablet posakonazola ni potrebna.

<u>Vplivi posakonazola na druga zdravila</u>
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 prejemali 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, pimozid, 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) in to 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 z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov

vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih 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 protiglivnega 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 (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe 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 dobile enkraten 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 je treba pričakovati, 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 resne 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 ukinitev 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, nizoldipin)
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.

Vse-trans-retinojska kislina (ATRA - All-trans retinoic acid) ali tretinoin
Ker se vse-trans-retinojska kislina presnovi z jetrnimi encimi CYP450, predvsem s CYP3A4, lahko sočasna uporaba s posakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, poveča izpostavljenost tretinoinu, kar lahko povzroči povečano toksičnost (zlasti hiperkalciemijo). Med zdravljenjem in v naslednjih dneh po zdravljenju s posakonazolom je treba spremljati serumske koncentracije kalcija in po potrebi prilagoditi odmerek tretinoina.

Venetoklaks
V primerjavi z uporabo samega venetoklaksa v odmerku 400 mg, se je pri 12 bolnikih po 7-dnevni sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, in venetoklaksa v odmerku 50 mg, C_{max} venetoklaksa povečala za 1,6-krat, njegova AUC pa za 1,9-krat, pri sočasni uporabi 300-mg odmerka posakonazola in venetoklaksa v odmerku 100 mg, pa se je C_{max} venetoklaksa povečala za 1,9-krat, njegova AUC pa za 2,4-krat (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

<u>Pediatrična populacija</u>
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

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti izvirajo predvsem iz študij s peroralno suspenzijo.
Varnost peroralne suspenzije posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, vključenih v klinične študije, in na podlagi izkušenj med obdobjem trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi, z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvišana raven bilirubina.

Tablete posakonazola
Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 104 zdravih prostovoljcih in 230 bolnikih, vključenih v klinično študijo antimikotične profilakse.
Varnost posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet so ocenili pri 288 bolnikih, vključenih v klinično študijo zdravljenja aspergiloze, od katerih je 161 bolnikov prejemalo koncentrat za raztopino za infundiranje, 127 bolnikov pa tablete.

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.

Varnost tablet posakonazola so ocenili pri 230 bolnikih, vključenih v ključno klinično študijo. Bolnike so vključili v neprimerjalno študijo farmakokinetike in varnosti tablet posakonazola, uporabljenih za antimikotično profilakso. Bolniki so imeli oslabljen 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 zdravljenje s posakonazolom je bil 28 dni. Dvajset bolnikov je prejemalo dnevni odmerek 200 mg, 210 bolnikov pa dnevni odmerek 300 mg (po uporabi dvakrat na dan 1. dan v obeh skupinah).

Varnost posakonazola v obliki tablet in v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje so raziskali tudi v kontrolirani študiji zdravljenja invazivne aspergiloze. Najdaljše trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze je bilo podobno, kot je bilo raziskano za peroralno suspenzijo kot zadnjo možnost zdravljenja ("rešilno zdravljenje"), in je bilo daljše kot tisto s tabletami ali koncentratom za raztopino za infundiranje, uporabljenimi za profilakso.

Seznam neželenih učinkov v preglednici
V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (od ≥ 1/100 do < 1/10), občasni (od ≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (od ≥ 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 študijah in/ali v obdobju trženja *

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt
Redki:	hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
Bolezni imunskega sistema	
Občasni:	alergijska reakcija
Redki:	preobčutljivostna reakcija
Bolezni endokrinega sistema	
Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi psevdoaldosteronizem
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija
Občasni:	hiperglikemija, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
Občasni:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja
Redki:	psihotična motnja, depresija
Bolezni živčevja	
Pogosti:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevzija
Občasni:	konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost
Redki:	cerebrovaskularni inzult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
Očesne bolezni	
Občasni:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida
Redki:	diplopija, skotom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Redki:	okvara sluha
Srčne bolezni	
Občasni:	sindrom dolgega QT[§], nenormalen elektrokardiogram[§], palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Redki:	*torsades de pointes*, nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt

Žilne bolezni	
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	hipotenzija, vaskulitis
Redki:	pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja
Redki:	pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, suha usta, flatulenca, konstipacija, anorektalno nelagodje
Občasni:	pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih
Redki:	krvavitev v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT)
Občasni:	okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter
Redki:	odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriksis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti:	izpuščaj, pruritus
Občasni:	razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije
Redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularen izpuščaj
Neznana pogostnost:	fotosenzitivna reakcija§
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
Bolezni sečil	
Občasni:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi
Redki:	ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasi	menstrualne motnje
Redki:	bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost
Občasni:	edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice
Redki:	edem jezika, edem obraza
Preiskave	
Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami, koncentratom za raztopino za infundiranje in gastrorezistentnim praškom in vehiklom za peroralno suspenzijo.
§ 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:
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 študijami niso bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan, nič drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali 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 in tetrazola; oznaka ATC: J02AC04.

Mehanizem delovanja
Posakonazol zavira encim lanosterol-14α-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.

Na voljo so naslednji podatki in vitro, toda njihov klinični pomen ni znan. V spremljevalni študiji > 3.000 kliničnih izolatov plesni, v obdobju od 2010 do 2018, je imelo 90 % gliv, ki ne spadajo v vrsto

Aspergillus, *in vitro* naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC): *Mucorales spp* (n = 81) 2 mg/l, *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l, *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l in *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

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

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti
Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za posakonazol je določil odbor EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) in so navedeni tukaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

Klinične izkušnje

Povzetek študije posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet za zdravljenje invazivne aspergiloze
Varnost in učinkovitost posakonazola za zdravljenje bolnikov z invazivno aspergilozo so ocenili v dvojno slepi, kontrolirani študiji (študija 69) pri 575 bolnikih z dokazanimi, verjetnimi ali možnimi invazivnimi glivnimi okužbami po merilih EORTC/MSG.

Bolniki so prejemali posakonazol (n=288) v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet v odmerku 300 mg na dan (2-krat na dan 1. dan). Bolniki v primerjalni skupini so prejemali vorikonazol (n=287) intravensko v odmerku 6 mg/kg 2-krat na dan 1. dan in potem 4 mg/kg 2-krat na dan ali peroralno v odmerku 300 mg 2-krat na dan 1. dan in potem 200 mg 2-krat na dan. Mediani čas zdravljenja s posakonazolom je bil 67 dni in z vorikonazolom 64 dni.

V populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT - intent-to-treat) (vsi preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila) je 288 bolnikov prejemalo posakonazol in 287 bolnikov vorikonazol. Populacija celotnega nabora za analizo (FAS - full analysis set) je podskupina vseh preiskovancev znotraj populacije z-namenom-zdravljenja, ki so bili neodvisno razvrščeni na dokazano ali verjetno invazivno aspergilozo: 163 preiskovancev za posakonazol in 171 preiskovancev za vorikonazol. V teh dveh populacijah je umrljivost zaradi vseh vzrokov prikazana v preglednici 3, celotni klinični odziv pa v preglednici 4.

Preglednica 3. Študija 1 zdravljenja invazivne aspergiloze s posakonazolom: umrljivost zaradi vseh vzrokov 42. dan ter 84. dan pri populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT) in pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS)

	Posakonazol		**Vorikonazol**		
Populacija	N	n (%)	N	n (%)	Razlika* (95 % IZ)
Umrljivost pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT) 42. dan	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Umrljivost pri populaciji z namenom	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)

zdravljenja (ITT) 84. dan					
Umrljivost pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 42. dan	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Umrljivost pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 84. dan	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)
* Prilagojena razlika zdravljenja temelji na metodi Miettinena in Nurminena s stratifikacijo po randomizacijskem dejavniku (tveganje za umrljivost/slab izid) z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlove sheme uteževanja.					

Preglednica 4. Študija 1 zdravljenja invazivne aspergiloze s posakonazolom: celotni klinični odziv 6. teden ter 12. teden pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS)

	Posakonazol		**Vorikonazol**		
Populacija	N	Uspeh (%)	N	Uspeh (%)	Razlika* (95 % IZ)
Celotni klinični odziv pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 6. teden	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Celotni klinični odziv pri populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) 12. teden	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)
* Uspešen celotni klinični odziv je bil opredeljen kot preživetje z delnim ali popolnim odzivom. Prilagojena razlika zdravljenja temelji na metodi Miettinena in Nurminena s stratifikacijo po randomizacijskem dejavniku (tveganje za umrljivost/slab izid) z uporabo Cochran-Mantel-Haenszlove sheme uteževanja.					

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 prejemali 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 prejemali 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 prejemali 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 5 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 5. 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 pC_{av} (ng/ml)**	**Razpon C_{av} (ng/ml)**	**Razpon C_{av} (ng/ml)**	**Razpon C_{av} (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

pC_{av}: predvidena C_{av}
C_{av} = povprečna koncentracija, merjena v stanju dinamičnega ravnovesja
*20 bolnikov je prejemalo 200 mg enkrat na dan (200 mg dvakrat na dan 1. dan)

Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

Invazivna aspergiloza
V neprimerjalni študiji (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itrakonazol, 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 veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejemala posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).
Kot prikazuje preglednica 6, 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 prospektvina, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

Preglednica 6. 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 Vse mikološko potrjene *Aspergillus* spp.[1]	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
A. fumigatus	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
A. flavus	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
A. terreus	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
A. niger	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 do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itrakonazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itrakonazol, 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 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 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 prejemali 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 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 7 in 8. Med bolniki, ki so prejemali profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

Preglednica 7. 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 8. 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[e]	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 prejemala 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 prejemali 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 so omejene.

V študiji zdravljenja invazivne aspergiloze so s posakonazolom v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet 300 mg/dan (2-krat na dan 1. dan in potem enkrat na dan) zdravili tri bolnike, stare od 14 do 17 let.

Varnost in učinkovitost posakonazola (posakonazol gastrorezistenten prašek in vehikel za peroralno suspenzijo, posakonazol koncentrat za raztopino za infundiranje) sta bili dokazani pri pediatričnih bolnikih v starosti od 2 do manj kot 18 let. Uporabo posakonazola v teh starostnih skupinah podpirajo dokazi iz ustreznih in dobro kontroliranih študij posakonazola pri odraslih ter podatki o farmakokinetiki in varnosti iz pediatričnih študij (glejte poglavje 5.2). V pediatričnih študijah niso ugotovili novih varnostnih signalov, povezanih z uporabo posakonazola pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).
Varnost in učinkovitost zdravila pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani . Podatki niso na voljo.

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 $AUC_{0\text{-}72\ ur}$ in C_{max} večji kot po uporabi na tešče ($AUC_{0\text{-}72\ ur}$ 51 % in C_{max} 16 %). Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela se je C_{av} posakonazola med uporabo pri obroku povečala za 20 % v primerjavi z uporabo na tešče.

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 se posakonazol počasi izloča s povprečnim razpolovnim časom (t1/2) 29 ur (razpon od 26 do 31 ur) in povprečnim navideznim očistkom od 7,5 do 11 l/uro. Po uporabi 14C-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

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela, ki je ocenjeval farmakokinetiko posakonazola, so predvideli koncentracije posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so prejemali posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet 300 mg enkrat na dan (po uporabi 2-krat na dan 1. dan) za zdravljenje invazivne aspergiloze in profilakso invazivnih glivnih okužb.

Preglednica 9. Populacijska predvidena mediana (10. percentil, 90. percentil) koncentracij posakonazola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih po uporabi posakonazola v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje ali v obliki tablet 300 mg 1-krat na dan (2-krat na dan 1. dan)

Shema	**Populacija**	**C_{av} (ng/mL)**	**C_{min} (ng/mL)**
Tablete (na tešče)	Profilaksa	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	Zdravljenje invazivne aspergiloze	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
Koncentrat za raztopino za infundiranje	Profilaksa	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	Zdravljenje invazivne aspergiloze	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Populacijska farmakokinetična analiza posakonazola pri bolnikih kaže, da rasa, spol, okvara ledvic in bolezen (profilaksa ali zdravljenje) nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko posakonazola.

Otroci (< 18 let)
Izkušenje s tabletami posakonazola pri pediatričnih bolnikih so omejene (n=3).
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 C_{av}, doseženi pri odraslih (starih ≥ 18 let).

Spol

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

Starostniki
V celoti niso ugotovili razlik v varnosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi bolniki.

Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s starostjo. C_{av} posakonazola je med mladimi in starejšimi bolniki (≥ 65 let) na splošno primerljiva, toda pri zelo starih bolnikih (≥ 80 let) se je C_{av} povečala za 11 %. Zato je priporočljivo zelo stare bolnike (≥ 80 let) skrbno spremljati glede neželenih učinkov.

Farmakokinetika tablet posakonazola je pri mladih in starejših (≥ 65 let) osebah primerljiva.

Farmakokinetične razlike glede na starost niso klinično pomembne, zato 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
Populacijski farmakokinetični model za posakonazol v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje in v obliki tablet kaže, da je očistek posakonazola povezan s telesno maso. Pri bolnikih s telesno maso > 120 kg se C_{av} zmanjša za 25 %, pri bolnikih s telesno maso < 50 kg pa se C_{av} poveča za 19 %. Zato je bolnike, ki tehtajo več kot 120 kg, priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb.

Okvara ledvic
Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic (n = 18, očistek kreatinina ≥ 20 ml/min/1,73 m^2) 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 m^2) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV) > 96 %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV < 40 %]. 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.

V predklinični študiji intravenske uporabe posakonazola pri zelo mladih psih (ki so zdravilo prejemali v starosti od 2 do 8 tednov) so pri živalih, ki so prejemale zdravilo, opazili večjo pojavnost povečanja možganskih prekatov kot pri živalih v kontrolni skupini. Po nadaljnjem 5-mesečnem obdobju brez zdravljenja med kontrolno skupino živali in skupino, ki je prejemala zdravilo, niso opazili razlike v pojavnosti povečanja možganskih prekatov. Psi, pri katerih se je pojavila ta sprememba, niso imeli nevroloških, vedenjskih ali razvojnih nepravilnosti. Podobne spremembe niso ugotovili niti med peroralno uporabo posakonazola pri mladih psih (starih od 4 dni do 9 mesecev) niti pri intravenski uporabi posakonazola pri mladih psih (starih od 10 tednov do 23 tednov). Klinični pomen tega izsledka ni znan.

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
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v Alu -Alu pretisnih omotih - 24 ali 96 gastrorezistentnih tablet v neperforiranem pretisnem omotu in 24 x 1 ter 96 x 1 tablet v perforiranem pretisnem omotu, deljivem na posamezne odmerke.

Bel neprozoren PVC/PCTFE-Alu pretisni omot – 24 ali 96 gastrorezistentnih tablet v neperforiranem pretisnem omotu in 24 x 1 ter 96 x 1 tablet in perforiranem pretisnem omotu, deljivem na posamezne odmerke.

Bel neprozoren PVC/PE/PVdC-Alu pretisni omot - 24 ali 96 gastrorezistentnih tablet v neperforiranem pretisnem omotu in 24 x 1 ter 96 x 1 tablet in perforiranem pretisnem omotu, deljivem na posamezne odmerke.

HDPE vsebnik za tablete s polipropilensko zaporko – 60 gastrorezistentnih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/20/02697/001-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 3. 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 7. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 12. 2025