

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Posakonazol STADA 100 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tableta sadrži 100 mg posakonazola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta

Žuta obložena tableta u obliku kapsule, duljine oko 17,5 mm i širine oko 6,7 mm, s utisnutim "100P" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Posakonazol STADA indiciran je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze

Posakonazol STADA indiciran je za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te u odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- invazivne aspergiloze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;
- fuzarioze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B ili u bolesnika koji ne podnose amfotericin B;
- kromblastomikoze i micetoma u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje itrakonazolom ili u bolesnika koji ne podnose itrakonazol;
- kokcidioidomikoze u bolesnika koji ne reagiraju na liječenje amfotericinom B, itrakonazolom ili flukonazolom ili u bolesnika koji ne podnose ove lijekove;

Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primjene terapijskih doza djelotvornih antimikotika.

Posakonazol STADA indiciran je i za profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u sljedećih pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te odraslih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

- u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju kemoterapiju za postizanje remisije bolesti za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropeniju i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija;
- u primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica koji primaju visoke doze imunosupresiva zbog reakcije presatka protiv primatelja i u kojih postoji velik rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Za primjenu kod kandidijaze usta i ždrijela molimo pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za posakonazol oralne suspenzije.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju gljivičnih infekcija ili pružanju suportivne skrbi visokorizičnim bolesnicima u kojih je indicirana profilaksa posakonazolom.

### Međusobna nezamjenjivost posakonazol tableta i posakonazol oralne suspenzije

Tablete i oralna suspenzija ne smiju se međusobno zamjenjivati zbog razlika u učestalosti doziranja, primjeni uz hranu i postignutim koncentracijama u plazmi između ovih dvaju oblika. Stoga je potrebno pridržavati se preporuka o doziranju za svaki oblik.

#### Doziranje

Posakonazol je također dostupan u obliku 40 mg/ml oralne suspenzije, koncentrata za otopinu za infuziju od 300 mg i otapala za oralnu suspenziju od 300 mg. Posakonazol tablete u pravilu osiguravaju veću plazmatsku izloženost lijeku od posakonazol oralne suspenzije i kod primjene uz obrok i kod primjene natašte. Stoga su tablete formulacija kojoj se daje prednost za optimiziranje koncentracija u plazmi.

Preporučene doze u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te odraslih osoba prikazane su u Tablici 1.

Za peroralnu primjenu u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina koji teže 40 kg ili manje preporučuje se posakonazol želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju. Za dodatne informacije o doziranju pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za želučanootporni prašak i otapalo za oralnu suspenziju.

**Tablica 1.** Preporučene doze u pedijatrijskih bolesnika od navršene 2 godine koji teže više od 40 kg te odraslih osoba prema indikacijama

Indikacija	Doza i trajanje terapije (vidjeti dio 5.2)
Liječenje invazivne aspergiloze (samo za odrasle)	Udarna doza od 300 mg (tri tablete od 100 mg ili 300 mg koncentrata za otopinu za infuziju) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg ili 300 mg koncentrata za otopinu za infuziju) jedanput na dan. Svaka doza tableta može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Preporučeno ukupno trajanje terapije iznosi 6-12 tjedana. Kad je to klinički indicirano, može se prijeći s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto.
Refraktorne invazivne gljivične infekcije/bolesnici s invazivnom gljivičnom infekcijom koji ne podnose lijekove iz prve linije liječenja	Udarna doza od 300 mg (tri tablete od 100 mg) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg) jedanput na dan. Svaka doza može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Trajanje terapije treba se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku nakon imunosupresije i kliničkom odgovoru.
Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija	Udarna doza od 300 mg (tri tablete od 100 mg) dvaput na dan prvog dana, a nakon toga 300 mg (tri tablete od 100 mg) jedanput na dan. Svaka doza može se uzeti bez obzira na uzimanje hrane. Trajanje terapije temelji se na oporavku od neutropenije ili imunosupresije. U bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima profilaksu posakonazolom treba započeti nekoliko dana prije očekivanog nastupa neutropenije i nastaviti još 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na više od 500 stanica po mm <sup>3</sup> .

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se ne preporučuje prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Ograničeni podaci o utjecaju oštećenja funkcije jetre (uključujući kroničnu bolest jetre stadija C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilagodbe doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti lijeku u plazmi.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka.

## Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Želučanootporne tablete mogu se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele s vodom i ne smiju se drobiti, žvakati niti lomiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena supstrata enzima CYP3A4 terfenadina, astemizola, cisaprida, pimoziida, halofantrina ili kinidina, jer može doći do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina, lovastatina i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Preosjetljivost

Nema podataka o križnoj preosjetljivosti između posakonazola i drugih azolnih antimikotika. Potreban je oprez kad se posakonazol propisuje bolesnicima preosjetljivima na druge azole.

### Hepatotoksičnost

Tijekom liječenja posakonazolom prijavljene su jetrene reakcije (npr. blagi do umjeren porast vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili klinički hepatitis). Povišeni rezultati pretraga jetrene funkcije bili su u pravilu reverzibilni po prekidu terapije, a u nekim su se slučajevima normalizirali i bez prekida terapije. Rijetko su prijavljene teške jetrene reakcije sa smrtnim ishodom.

Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i mogućnosti većih koncentracija posakonazola u plazmi u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Nadzor jetrene funkcije

Pretrage jetrene funkcije treba procijeniti na početku i tijekom liječenja posakonazolom. Bolesnike u

kjih tijekom liječenja posakonazolom dođe do odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije mora se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja jetre. Kontrola tih bolesnika mora uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (osobito pretrage jetrene funkcije i bilirubin). Potrebno je razmotriti mogućnost prekida primjene posakonazola u slučaju nastupa kliničkih znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj jetrene bolesti.

#### Produljenje QTc intervala

Primjena nekih azola povezuje se s produljenjem QTc-intervalu. Posakonazol se ne smije primjenjivati s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4 i za koje je poznato da produljuju QTc-interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Posakonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s proaritmijским stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QTc-interval (osim lijekova navedenih u dijelu 4.3).

Prije i tijekom terapije posakonazolom treba pratiti i po potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita, osobito koncentracije kalija, magnezija ili kalcija.

#### Interakcije lijekova

Posakonazol je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

#### Midazolam i drugi benzodiazepini

Zbog rizika od produljene sedacije i moguće depresije dišnog sustava, istodobna primjena posakonazola s bilo kojim benzodiazepinom koji se metabolizira putem CYP3A4 (npr. midazolamom, triazolamom, alprazolamom) smije se razmotriti samo u slučaju jasne potrebe. Treba razmotriti prilagodbu doze benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

#### Toksičnost vinkristina

Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s neurotoksičnošću i drugim ozbiljnim nuspojavama, uključujući napadaje, perifernu neuropatiju, sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona i paralitički ileus. Sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje (vidjeti dio 4.5).

#### Toksičnost venetoklaksa

Istodobna primjena snažnih CYP3A inhibitora, uključujući posakonazol, sa supstratom enzima CYP3A4 venetoklaksom, može povećati toksičnosti venetoklaksa, uključujući rizik od sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) i neutropenije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Za detaljnije upute pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

#### Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), određeni antikonvulzivi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) i efavirenz

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji s ovim lijekovima pa istodobnu primjenu treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

#### Izloženost u plazmi

Koncentracije posakonazola u plazmi nakon primjene posakonazol tableta općenito su više nego pri primjeni posakonazol oralne suspenzije. Nakon primjene posakonazol tableta u nekih bolesnika mogu se tijekom vremena povećati koncentracije posakonazola u plazmi (vidjeti dio 5.2).

#### Gastrointestinalna disfunkcija

Ograničeni su farmakokinetički podaci u bolesnika s teškom gastrointestinalnom disfunkcijom (npr. jakim proljevom). Bolesnike koji imaju jaki proljev ili povraćaju treba pažljivo nadzirati zbog

mogućih probojnih gljivičnih infekcija.

Posakonazol STADA sadrži natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinci drugih lijekova na posakonazol

Posakonazol se metabolizira UDP-glukuronidacijom (enzimima faze 2) i supstrat je efluksa preko P-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori tih puteva uklanjanja (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) mogu povećati, a induktori (npr. rifampicin, rifabutin, neki antikonvulzivi, itd.) smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

*Rifabutin*

Rifabutin (300 mg jedanput na dan) je snizio  $C_{\max}$  (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) na 51%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina, kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja. O učinku posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi vidjeti u daljnjem tekstu.

*Efavirenz*

Efavirenz (400 mg jedanput na dan) je snizio  $C_{\max}$  posakonazola za 45%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i efavirenta treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

*Fosamprenavir*

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istodobna primjena neophodna, preporučuje se pažljivo nadziranje zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Primjena višekratnih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tijekom 10 dana) s oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jedanput na dan prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sljedećih 8 dana) snizila je  $C_{\max}$  posakonazola za 21%, a AUC za 23%. Nije poznat učinak posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primjenjuje s ritonavirovom.

*Fenitoin*

Fenitoin (200 mg jedanput na dan) je snizio  $C_{\max}$  posakonazola za 41%, a AUC za 50%. Istodobnu primjenu posakonazola i fenitoina i sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala, primidona) treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja.

*Antagonisti  $H_2$ -receptora i inhibitori protonске pumpe*

Nisu opaženi klinički važni učinci kad su se posakonazol tablete istodobno primjenjivale s antacidima, antagonistima  $H_2$ -receptora i inhibitorima protonске pumpe. Nije potrebna prilagodba doze posakonazol tableta kad se posakonazol tablete primjenjuju istodobno s antacidima, antagonistima  $H_2$ -receptora i inhibitorima protonске pumpe.

Učinci posakonazola na druge lijekove

Posakonazol je snažan inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena posakonazola i supstrata CYP3A4 može uzrokovati povećanu izloženost supstratima CYP3A4, što se vidi iz niže navedenih primjera učinaka na takrolimus, sirolimus, atazanavir i midazolam. Savjetuje se oprez tijekom istodobne primjene posakonazola i supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju intravenski, a možda će biti potrebno sniziti dozu supstrata CYP3A4. Ako se posakonazol primjenjuje istodobno sa supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno, a kod kojih porast koncentracije u plazmi može biti povezan s razvojem neprihvatljivih nuspojava, preporučuje se pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi i/ili nuspojave te po potrebi prilagoditi njihovu dozu. Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija sa zdravim dobrovoljcima, u kojih je izloženost posakonazolu bila veća nego u bolesnika koji su primili jednaku dozu lijeka. Moguće je da je učinak posakonazola na supstrate CYP3A4 u bolesnika nešto manji od učinka opaženog u zdravim dobrovoljcima, a očekuju se i razlike između pojedinih bolesnika

zbog različitog stupnja izloženosti posakonazolu. Učinak istodobne primjene posakonazola na koncentraciju supstrata CYP3A4 u plazmi može biti promjenjiv i u istog bolesnika.

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin i kinidin (supstrati CYP3A4)*

Istodobna primjena posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili kinidina je kontraindicirana. Istodobna primjena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lijekova u plazmi te time do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.3).

#### *Ergot alkaloidi*

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može dovesti do ergotizma. Istodobna primjena posakonazola i ergot alkaloida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### *Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i atorvastatin)*

Posakonazol može znatno povećati koncentraciju inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze mora se prekinuti tijekom liječenja posakonazolom jer se povećane koncentracije povezuju s rabdomiolizom (vidjeti dio 4.3).

#### *Vinka alkaloidi*

Većina vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) supstrati su CYP3A4. Istodobna primjena azolnih antimikotika, uključujući posakonazol, s vinkristinom povezana je s ozbiljnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4). Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što može dovesti do neurotoksičnosti i drugih ozbiljnih nuspojava. Stoga, sačuvajte azolne antimikotike, uključujući posakonazol, za bolesnike koji primaju vinka alkaloida, uključujući vinkristin, a u kojih nema drugih opcija za antimikotičko liječenje.

#### *Rifabutin*

Posakonazol je povećao  $C_{max}$  rifabutina za 31%, a AUC za 72%. Istodobnu primjenu posakonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim ako moguća korist za bolesnika nadilazi rizik liječenja (o učinku rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi vidjeti također u gornjem tekstu). Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, preporučuje se pažljivo nadzirati kompletnu krvnu sliku kao i nuspojave povezane s povećanom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

#### *Sirolimus*

Primjenom višestrukih doza posakonazol oralne suspenzije (400 mg dva puta na dan tijekom 16 dana) u zdravih se ispitanika  $C_{max}$  sirolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 2 mg) povećao za prosječno 6,7 puta, a AUC za prosječno 8,9 puta (raspon od 3,1 do 17,5 puta). Nije poznat učinak posakonazola na sirolimus u bolesnika, ali se očekuje da će biti promjenjiv uslijed razlika u izloženosti posakonazolu. Istodobna primjena posakonazola i sirolimusa se ne preporučuje i treba je izbjegavati kad god je to moguće. Ako se smatra da je istodobna primjena neizbježna, preporučuje se jako sniziti dozu sirolimusa tijekom započinjanja liječenja posakonazolom te vrlo često kontrolirati koncentracije sirolimusa u punoj krvi na kraju intervala doziranja. Koncentracije sirolimusa treba određivati na početku primjene posakonazola, tijekom istodobne primjene i nakon prestanka liječenja posakonazolom te sukladno nalazima prilagođavati dozu sirolimusa. Treba naglasiti da se kod istodobne primjene sirolimusa i posakonazola mijenja odnos između najniže koncentracije i AUC-a sirolimusa. Kao posljedica toga može se dogoditi da najniža koncentracija sirolimusa, koja je inače unutar uobičajenih terapijskih vrijednosti, padne ispod terapijske razine. Stoga treba ciljati da najniža koncentracija sirolimusa bude u gornjem dijelu uobičajenog raspona terapijskih vrijednosti, te u tom smislu treba pažljivo pratiti kliničke znakove i simptome, laboratorijske nalaze i nalaze biopsije tkiva.

#### *Ciklosporin*

U bolesnika koji su nakon transplantacije srca primali stabilne doze ciklosporina, posakonazol oralna suspenzija u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je koncentraciju ciklosporina, zbog čega se morala smanjiti doza toga lijeka. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježeni su

slučajevi porasta razine ciklosporina koji su doveli do ozbiljnih nuspojava, uključujući nefrotoksičnost i jedan slučaj leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju ciklosporin, treba smanjiti dozu ciklosporina (npr. na otprilike tri četvrtine dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine ciklosporina u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina.

#### *Takrolimus*

Posakonazol je povećao  $C_{max}$  takrolimusa (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 0,05 mg/kg tjelesne mase) za 121%, a AUC za 358%. U kliničkim ispitivanjima djelotvornosti lijeka zabilježene su klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida liječenja posakonazolom. Kada se započinje liječenje posakonazolom u bolesnika koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na otprilike jednu trećinu dotadašnje doze). Nakon toga treba pažljivo pratiti razine takrolimusa u krvi tijekom i po prestanku istodobnog liječenja posakonazolom te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

#### *Inhibitori HIV proteaze*

Budući da su inhibitori HIV proteaze supstrati CYP3A4, očekuje se da će posakonazol povisiti koncentraciju ovih antiretrovirusnih lijekova u plazmi. Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) i atazanavira (300 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika  $C_{max}$  atazanavira povećao prosječno 2,6 puta, a AUC 3,7 puta (raspon od 1,2 do 26 puta). Nakon istodobne primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan) s atazanavirom i ritonavirovom (300/100 mg jedanput na dan) tijekom 7 dana, u zdravih se ispitanika  $C_{max}$  atazanavira povećao prosječno 1,5 puta, a AUC 2,5 puta (raspon od 0,9 do 4,1 puta). Dodavanje posakonazola terapiji s atazanavirom ili atazanavirom i ritonavirovom bilo je povezano s povišenim razinama bilirubina u plazmi. Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se učestalo nadziranje bolesnika zbog mogućih nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s antiretrovirusnim lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4.

#### *Midazolam i drugi benzodiazepini koji se metaboliziraju putem CYP3A4*

U jednom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, posakonazol oralna suspenzija (200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana) povećala je bioraspoloživost (AUC) intravenski primijenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca višestruka primjena doza posakonazol oralne suspenzije (200 mg dvaput na dan tijekom 7 dana) povećala je  $C_{max}$  intravenski primijenjenog midazolama (u jednokratnoj dozi od 0,4 mg) za prosječno 1,3 puta, a AUC za prosječno 4,6 puta (raspon od 1,7 do 6,4 puta). Posakonazol oralna suspenzija u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 7 dana povećala je  $C_{max}$  intravenski primijenjenog midazolama za 1,6 puta, a AUC za 6,2 puta (raspon od 1,6 do 7,6 puta). Obje doze posakonazola povećale su  $C_{max}$  peroralno primijenjenog midazolama (jednokratna doza od 2 mg primijenjena kroz usta) 2,2 puta, a AUC 4,5 puta. Osim toga, istodobna primjena midazolama i posakonazol oralne suspenzije (200 mg ili 400 mg) produžila je srednju vrijednost terminalnog poluvijeka midazolama sa približno 3-4 sata na 8-10 sati. Zbog rizika od produženja sedativnog učinka preporučuje se razmotriti prilagodbu doze za sve benzodiazepine koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) kada se primjenjuju istodobno s posakonazolom (vidjeti dio 4.4).

#### *Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)*

Tijekom istodobne primjene s posakonazolom preporučuje se često nadzirati bolesnike zbog nuspojava i reakcija toksičnosti povezanih s primjenom blokatora kalcijevih kanala. Možda će biti potrebna prilagodba doze blokatora kalcijevih kanala.

#### *Digoksin*

Primjena drugih azola povezuje se s povećanjem koncentracije digoksina. Stoga posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi te pri započinjanju ili prekidu liječenja posakonazolom treba kontrolirati koncentraciju digoksina.

#### *Sulfonilureje*

Koncentracija glukoze se u nekih zdravih dobrovoljaca smanjila kad se glipizid primjenjivao

istodobno s posakonazolom. Preporučuje se kontrolirati koncentraciju glukoze u bolesnika sa šećernom bolešću.

#### *Sve-trans-retinoična kiselina (ATRA) ili tretinoin*

Kako se ATRA metabolizira putem jetrenih enzima CYP450, posebno CYP3A4, istodobna primjena s posakonazolom koji je snažan inhibitor CYP3A4 može dovesti do povećane izloženosti tretinoinu što može dovesti do povećane toksičnosti (posebno hiperkalcijemije). Treba nadzirati koncentraciju kalcija u serumu i po potrebi razmotriti odgovarajuće prilagodbe doze tretinoina za vrijeme liječenja posakonazolom i tijekom sljedećih dana nakon liječenja.

#### *Venetoklaks*

Istodobna primjena posakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, u dozi od 300 mg s venetoklaksom u dozi od 50 mg i 100 mg tijekom 7 dana u 12 bolesnika povećala je vrijednosti  $C_{max}$  venetoklaksa do 1,6, odnosno 1,9 puta, i AUC-a do 1,9, odnosno 2,4 puta u odnosu na vrijednosti uz samostalnu primjenu venetoklaksa u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni posakonazola u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja. Posakonazol se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim ako korist liječenja za majku jasno nadilazi mogući rizik za plod.

### Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Izlučivanje posakonazola u majčino mlijeko u ljudi nije se ispitivalo. Dojenje se mora prekinuti kada započne liječenje posakonazolom.

### Plodnost

U štakora, posakonazol nije imao utjecaja na plodnost mužjaka pri dozama do najviše 180 mg/kg (što je 3,4 puta više od doziranja 300 mg u tableti, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika) niti na plodnost ženki pri dozi do najviše 45 mg/kg (što je 2,6 puta više od doziranja 300 mg u tableti, izračunato na temelju koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao procijeniti utjecaj posakonazola na plodnost u ljudi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Budući da su kod primjene posakonazola prijavljene neke nuspojave koje potencijalno mogu utjecati na upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (npr. omaglica, somnolencija itd.), potreban je oprez.



## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene uglavnom potječu iz ispitivanja s oralnom suspenzijom.

Sigurnost primjene posakonazol oralne suspenzije ocijenjena je u >2400 bolesnika i zdravih dobrovoljaca uključenih u klinička ispitivanja i na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s primjenom lijeka uključivale su mučninu, povraćanje, proljev, pireksiju te povišene razine bilirubina.

### *Posakonazol tablete*

Sigurnost primjene posakonazol tableta ocijenjena je u 104 zdrava dobrovoljca i 230 bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje profilakse gljivičnih infekcija.

Sigurnost primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i posakonazol tableta ocijenjena je u 288 bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje liječenja aspergiloze, pri čemu je 161 bolesnik primao koncentrat za otopinu za infuziju, a 127 bolesnika tablete.

Formulacija u tableti ispitana je samo u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ili mijelodisplastičnim sindromom (MDS) te u bolesnika nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) s reakcijom presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GVHD) ili rizikom od njena nastanka. Maksimalno trajanje izloženosti formulaciji tablete bilo je kraće nego formulaciji oralne suspenzije. Izloženost u plazmi nakon primjene formulacije u tableti bila je veća od one opažene kod oralne suspenzije.

Sigurnost tableta posakonazola procijenjena je u 230 bolesnika uključenih u glavno kliničko ispitivanje. Bolesnici su bili uključeni u nekomparativno ispitivanje farmakokinetike i sigurnosti tableta posakonazola kad se posakonazol davao kao antimikotička profilaksa. Bolesnici su bili imunokompromitirani, s osnovnim stanjima kao što su hematološka zloćudna bolest, neutropenija nakon kemoterapije, GVHD i stanje nakon HSCT. Medijan trajanja terapije posakonazolom bio je 28 dana. Dvadeset je bolesnika primalo dnevnu dozu od 200 mg, a 210 bolesnika primalo je dnevnu dozu od 300 mg (nakon doziranja dvaput na dan prvog dana u obje kohorte).

Sigurnost posakonazol tableta i koncentrata za otopinu za infuziju ocjenjivala se i u kontroliranom ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze. Maksimalno trajanje liječenja invazivne aspergiloze bilo je slično onomu u ispitivanju primjene oralne suspenzije kao spasonosne terapije i dulje od onoga u ispitivanjima profilaktičke primjene tableta ili koncentrata za otopinu za infuziju.

### Tablični popis nuspojava

Unutar organskih sustava, nuspojave su navedene prema učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2.** Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet\*

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Često:	neutropenija
Manje često:	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, infarkt slezene
Rijetko:	hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvarenje
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često:	alergijske reakcije
Rijetko:	reakcije preosjetljivosti
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Rijetko:	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, snižene vrijednosti gonadotropina u krvi, pseudoaldosteronizam
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, smanjen tek, hipokalijemija,

	hipomagnezijemija
Manje često:	hiperglikemija, hipoglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često:	neuobičajeni snovi, stanje smetenosti, poremećaj spavanja
Rijetko:	psihotični poremećaj, depresija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često:	parestezija, omaglica, somnolencija, glavobolja, disgeuzija
Manje često:	konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, nesаница
Rijetko:	cerebrovaskularni događaj, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često:	zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida
Rijetko:	dvoslike, skotomi
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Rijetko:	oštećenje sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često:	sindrom produljenog QT-interval <sup>§</sup> , odstupanja od normalnih vrijednosti elektrokardiograma <sup>§</sup> , palpitacije, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Rijetko:	<i>torsades de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni arrest, zatajenje srca, infarkt miokarda
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često:	hipertenzija
Manje često:	hipotenzija, vaskulitis
Rijetko:	plućna embolija, duboka venska tromboza
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Manje često:	kašalj, epistaksa, štucavica, kongestija nosa, pleuralna bol, tahipneja
Rijetko:	plućna hipertenzija, intersticijska upala pluća, pneumonitis
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	mučnina
Često:	povraćanje, bol u abdomenu, proljev, dispepsija, suha usta, flatulencija, konstipacija, anorektalna nelagoda
Manje često:	pankreatitis, distenzija abdomena, enteritis, nelagoda u epigastriju, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolest, edem usta
Rijetko:	gastrointestinalno krvarenje, ileus
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često:	povišene vrijednosti testova jetrene funkcije (povišen ALT, povišen AST, povišen bilirubin, povišena alkalna fosfataza, povišen GGT)
Manje često:	hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija, kolestaza, hepatotoksičnost, poremećena funkcija jetre
Rijetko:	zatajenje jetre, kolestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, osjetljivost jetre, asteriksis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često:	osip, pruritus
Manje često:	ulceracije u ustima, alopecija, dermatitis, eritem, petehije
Rijetko:	Stevens Johnsonov sindrom, vezikularni osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često:	bol u leđima, bol u vratu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Manje često:	akutno zatajenje bubrega, zatajenje bubrega, povišene vrijednosti kreatinina u krvi
Rijetko:	renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Manje često:	poremećaj menstrualnog ciklusa
Rijetko:	bol u dojkama
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	

Često:	pireksija (vrućica), astenija, umor
Manje često:	edem, bol, zimica, opća slabost, nelagoda u prsištu, nepodnošenje lijeka, osjećaj treme, upala sluznica
Rijetko:	edem jezika, edem lica
<b>Pretrage</b>	
Manje često:	promjene u koncentraciji lijeka, snižene razine fosfora u krvi, odstupanja u rendgenskom nalazu prsnog koša

\* Na temelju nuspojava primijećenih kod primjene oralne suspenzije, želučanootpornih tableta, koncentrata za otopinu za infuziju i želučanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju.

§ Vidjeti dio 4.4.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Poremećaji jetre i žuči*

Tijekom praćenja nakon stavljanja u promet posakonazol oralne suspenzije prijavljena su teška oštećenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranjem posakonazol tabletama.

U kliničkim ispitivanjima, bolesnici koji su primali posakonazol oralnu suspenziju u dozama do 1600 mg na dan nisu imali drugačije nuspojave od onih prijavljenih u bolesnika koji su primali niže doze lijeka. Slučajno predoziranje zabilježeno je u jednog bolesnika koji je tijekom 3 dana uzimao posakonazol oralnu suspenziju u dozi od 1200 mg dvaput na dan. Ispitivač nije primijetio nikakve nuspojave.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom. Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje potpornih mjera.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02AC04

#### Mehanizam djelovanja

Posakonazol inhibira enzim lanosterol 14 $\alpha$ -demetilazu (CYP51) koji katalizira jedan neophodan korak u biosintezi ergosterola.

#### Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* djeluje na sljedeće mikroorganizme: vrste roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrste roda *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* te vrste rodova *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da posakonazol djeluje na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, no trenutno nema dovoljno kliničkih podataka za procjenu djelotvornosti posakonazola na te uzročnike.

Dostupni su sljedeći podaci dobiveni *in vitro*, no njihov je klinički značaj nepoznat. U ispitivanju radi praćenja koje je obuhvatilo > 3000 kliničkih izolata plijesni u razdoblju od 2010. do 2018. godine, 90% gljivica koje nisu bile roda *Aspergillus* pokazalo je sljedeće minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) *in vitro*: 2 mg/l za vrste reda *Mucorales* (n=81); 2 mg/l za *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l za *Exophiala dermatitidis* (n=15) i 1 mg/l za *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

### Rezistencija

Pronađeni su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je stjecanje supstitucija u ciljnom proteinu, CYP51.

Epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF, engl. *Epidemiological Cut-off*) za vrste roda *Aspergillus*  
ECOFF vrijednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje divlji tip populacije od izolata sa stečenom rezistencijom određene su metodologijom propisanom od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

EUCAST ECOFF vrijednosti:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Aspergillus*. ECOFF vrijednosti nisu jednake kliničkim graničnim vrijednostima.

### Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a za posakonazol određene od strane EUCAST-a [osjetljiv (S); rezistentan (R)], su:

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

Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrijednosti za druge vrste roda *Candida*.

### Kombinacija s drugim antimikoticima

Primjena kombiniranog liječenja antimikoticima ne bi trebala umanjiti djelotvornost ni posakonazola niti drugih lijekova; međutim, trenutno nema kliničkih dokaza da kombinirana terapija donosi dodatnu korist.

### Kliničko iskustvo

Sažetak ispitivanja posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta za liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u liječenju bolesnika s invazivnom aspergilozom ocjenjivale su se u dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 69), koje je obuhvatilo 575 bolesnika s dokazanim, vjerojatnim ili mogućim invazivnim gljivičnim infekcijama prema EORTC/MSG kriterijima.

Bolesnici su primali posakonazol (n=288) koncentrat za otopinu za infuziju ili tablete u dozi od 300 mg jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana). Bolesnici liječeni usporednim lijekom primali su vorikonazol (n=287), koji se primjenjivao intravenski u dozi od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, a zatim u dozi od 4 mg/kg dvaput na dan, ili peroralno u dozi od 300 mg dvaput na dan prvog dana, a zatim u dozi od 200 mg dvaput na dan. Medijan trajanja liječenja iznosio je 67 dana (posakonazol), odnosno 64 dana (vorikonazol).

U populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT) (svi ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka), 288 bolesnika primalo je posakonazol, a njih 287 vorikonazol. Populacija koja čini potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) podskup je svih ispitanika unutar ITT populacije koji su prema neovisnoj ocjeni klasificirani kao bolesnici s dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom: 163 ispitanika za posakonazol i 171 ispitanik za vorikonazol. Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka i opći klinički odgovor u tim dvjema populacijama prikazani su u Tablicama 3 i 4.

**Tablica 3.** Ispitivanje 1 posakonazola u liječenju invazivne aspergiloze: smrtnost zbog bilo kojeg uzroka 42. dana i 84. dana u ITT i FAS populaciji

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

\* Prilagođena razlika između liječenja na temelju Miettinenove i Nurminenove metode, stratificirane prema randomizacijskom faktoru (rizik od smrti/lošeg ishoda), uz primjenu Cochran-Mantel-Haenszelove metode ponderiranja.

**Tablica 4.** Ispitivanje 1 posakonazola u liječenju invazivne aspergiloze: opći klinički odgovor u 6. tjednu i 12. tjednu u FAS populaciji

Populacija	Posakonazol		Vorikonazol		Razlika* (95 % CI)
	N	Uspjeh (%)	N	Uspjeh (%)	
Opći klinički odgovor u FAS populaciji u 6. tjednu	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2; 10,1)
Opći klinički odgovor u FAS populaciji u 12. tjednu	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9; 7,1)

\* Uspješan opći klinički odgovor definirao se kao preživljenje uz djelomičan ili potpun odgovor.  
Prilagođena razlika između liječenja na temelju Miettinenove i Nurminenove metode, stratificirane prema randomizacijskom faktoru (rizik od smrti/lošeg ishoda), uz primjenu Cochran-Mantel-Haenszelove metode ponderiranja.

Sažetak ispitivanja s ciljem povezivanja podataka dobivenih s posakonazol tabletama

Ispitivanje 5615 bilo je nekomparativno, multicentrično ispitivanje provedeno kako bi se procijenila farmakokinetička svojstva, sigurnost i podnošljivost posakonazol tableta. Ispitivanje 5615 provedeno je u populaciji bolesnika koja je bila slična onoj prethodno ispitanom u glavnom kliničkom programu ispitivanja posakonazol oralne suspenzije. Podaci o farmakokinetici i sigurnosti dobiveni Ispitivanjem 5615 premošteni su s postojećim podacima (uključujući podatke o djelotvornosti) za oralnu suspenziju.

U populaciju ispitanika bili su uključeni: 1) bolesnici s AML-om ili MDS-om koji su nedavno primili kemoterapiju i razvili su ili se očekivalo da će razviti značajnu neutropeniju; ili 2) bolesnici koji su podvrgnuti HSCT-u i koji su primali imunosupresivnu terapiju za prevenciju ili liječenje GVHD-a. Bile su procijenjene dvije skupine koje su primale različite doze: 200 mg dvaput na dan prvog dana te nakon toga 200 mg jedanput na dan (Dio IA) i 300 mg dvaput na dan prvog dana te nakon toga 300 mg jedanput na dan (Dio 1B i Dio 2).

Serijski uzorci za procjenu farmakokinetike prikupljeni su prvog dana i u stanju dinamičke ravnoteže

osmog dana kod svih ispitanika u Dijelu 1 te podskupini ispitanika u Dijelu 2. Nadalje, rijetki uzorci za procjenu farmakokinetike bili su prikupljeni nekoliko dana u stanju dinamičke ravnoteže prije sljedeće doze ( $C_{min}$ ) kod veće populacije ispitanika. Na temelju prosječnih  $C_{min}$  koncentracija, predviđena prosječna koncentracija ( $C_{av}$ ) mogla se izračunati za 186 ispitanika koji su primali dozu od 300 mg. Farmakokinetičkom analizom  $C_{av}$ -a u bolesnika pronašlo se da je 81% ispitanika liječenih dozom od 300 mg jedanput na dan postiglo predviđeni  $C_{av}$  u stanju dinamičke ravnoteže od 500 do 2500 ng/ml. Jedan ispitanik (<1%) imao je predviđeni  $C_{av}$  manji od 500 ng/ml, a 19% ispitanika imalo je predviđeni  $C_{av}$  veći od 2500 ng/ml. Ispitanici su postigli srednju vrijednost predviđenog  $C_{av}$ -a u stanju dinamičke ravnoteže od 1970 ng/ml.

Tablica 5 prikazuje usporedbu izloženosti ( $C_{av}$ ) nakon primjene terapijskih doza posakonazol tableta i posakonazol oralne suspenzije u bolesnika odabranih za analizu kvartila. Izloženost nakon primjene tablete općenito je veća od izloženosti nakon primjene posakonazol oralne suspenzije, iako se preklapaju.

**Tablica 5.** Analize kvartila  $C_{av}$ -a u glavnim ispitivanjima s bolesnicima koji su uzimali posakonazol tablete i oralnu suspenziju

	Posakonazol tableta	Posakonazol oralna suspenzija		
	Profilaksa kod AML i HSCT Ispitivanje 5615	Profilaksa kod GVHD Ispitivanje 316	Profilaksa kod neutropenije Ispitivanje 1899	Liječenje - invazivna aspergiloza Ispitivanje 0041
	300 mg jedanput na dan (1. dan 300 mg dvaput na dan)*	200 mg triput na dan	200 mg triput na dan	200 mg četiri puta na dan (hospitalizirani), a zatim 400 mg dvaput na dan
<b>Kvartil</b>	<b><math>pC_{av}</math> raspon (ng/ml)</b>	<b><math>C_{av}</math> raspon (ng/ml)</b>	<b><math>C_{av}</math> raspon (ng/ml)</b>	<b><math>C_{av}</math> raspon (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442–1223	22–557	90–322	55–277
<b>Q2</b>	1240–1710	557–915	322–490	290–544
<b>Q3</b>	1719–2291	915–1563	490–734	550–861
<b>Q4</b>	2304–9523	1563–3650	734–2200	877–2010

$pC_{av}$ : predviđeni  $C_{av}$   
 $C_{av}$  = prosječna koncentracija kad se mjeri u stanju dinamičke ravnoteže  
 \*20 bolesnika primalo je 200 mg jedanput na dan (1. dana 200 mg dvaput na dan)

#### Sažetak ispitivanja posakonazol oralne suspenzije

##### *Invazivna aspergiloza*

U nekomparativnom ispitivanju (Ispitivanje 0041) procjenjivala se posakonazol oralna suspenzija od 800 mg na dan podijeljena u doze kao terapija spašavanja u liječenju invazivne aspergiloze u bolesnika s bolešću otpornom na amfotericin B (uključujući liposomalne oblike) ili itrakonazol ili u bolesnika koji nisu podnosili te lijekove. Klinički ishodi usporedili su se s onima u vanjskoj kontrolnoj skupini oblikovanoj na temelju retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije. U vanjsku kontrolnu skupinu bilo je uključeno 86 bolesnika liječenih dostupnom terapijom (kao gore) većinom u isto vrijeme i na istim mjestima kao i bolesnici liječeni posakonazolom. Većina slučajeva aspergiloze smatrala se otpornom na prethodnu terapiju kako u skupini koja je primala posakonazol (88%), tako i u vanjskoj kontrolnoj skupini (79%).

Kako je prikazano u Tablici 6, uspješan terapijski odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje bolesti) na kraju liječenja opažen je u 42% bolesnika liječenih posakonazolom u odnosu na 26% ispitanika u vanjskoj kontrolnoj skupini. Međutim, budući da ovo nije bilo prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje, svaku se usporedbu s vanjskom kontrolnom skupinom mora razmotriti uz oprez.

**Tablica 6.** Ukupna djelotvornost posakonazol oralne suspenzije na završetku liječenja invazivne

aspergiloze u usporedbi s vanjskom kontrolnom skupinom

	Posakonazol oralna suspenzija	Vanjska kontrolna skupina
Ukupan odgovor na liječenje	45/107 (42%)	22/86 (26%)
<b>Uspjeh prema vrstama uzročnika</b> Sve mikološki potvrđene vrste roda <i>Aspergillus</i> <sup>1</sup>		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. niger</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
	3/5 (60%)	2/7 (29%)

<sup>1</sup> Obuhvaća ostale rjeđe vrste ili nepoznate vrste

Vrste roda *Fusarium*

Jedanaest od 24 bolesnika koji su imali dokazanu ili vjerojatnu fuzariozu uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 124 dana, a najdulje 212 dana. Od 18 bolesnika koji nisu podnosili amfotericin B ili itrakonazol ili su imali infekcije otporne na te lijekove, sedam ih je odgovorilo na liječenje.

*Kromoblastomikoza/micetom*

Devet od 11 bolesnika uspješno je liječeno posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 268 dana, a najdulje 377 dana. Pet od tih bolesnika imalo je kromoblastomikozu prouzročenu uzročnikom *Fonsecaea pedrosoi*, a četiri su imala micetom, uglavnom prouzročen vrstama roda *Madurella*.

*Kokcidioidomikoza*

Jedanaest od 16 bolesnika uspješno je liječeno (potpuno ili djelomično povlačenje početnih znakova i simptoma na kraju liječenja) posakonazol oralnom suspenzijom od 800 mg na dan u podijeljenim dozama tijekom medijana od 296 dana, a najdulje 460 dana.

*Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) (Ispitivanja 316 i 1899)*

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja profilaktičke primjene provedena su u bolesnika s visokim rizikom za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

Ispitivanje 316 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje primjene posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol kapsula (400 mg jedanput na dan) u primatelja alogeničnih hematopoetskih matičnih stanica koji su imali reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GVHD). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 16 tjedana nakon randomizacije, prema ocjeni neovisnog vijeća vanjskih stručnjaka koji nisu znali koju je terapiju primao pojedini bolesnik. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom perioda liječenja (od prve do zadnje doze ispitivanog lijeka + 7 dana). Većina uključenih bolesnika (377/600, [63%]) je na početku ispitivanja imala akutni GVHD stupnja 2 ili 3 ili kronični opsežni GVHD (195/600, [32,5%]). Liječenje posakonazolom trajalo je prosječno 80 dana, a flukonazolom prosječno 77 dana.

Ispitivanje 1899 bilo je randomizirano ispitivanje posakonazol oralne suspenzije (200 mg triput na dan) naspram flukonazol suspenzije (400 mg jedanput na dan) ili itrakonazol oralnom otopinom (200 mg dvaput na dan) u neutropeničnih bolesnika koji su primali citotoksičnu kemoterapiju za liječenje akutne mijeloične leukemije ili mijelodisplastičkog sindroma. Ocjenitelji podataka iz ovog ispitivanja nisu znali kojem je bolesniku dodijeljena koja terapija. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI tijekom trajanja liječenja, prema ocjeni vijeća neovisnih vanjskih stručnjaka. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je incidencija dokazane/vjerojatne IGI 100 dana nakon randomizacije. Najčešća osnovna bolest bila je novodijagnosticirana akutna mijeloična leukemija (435/602, [72%]). Prosječno trajanje liječenja posakonazolom iznosilo je 29 dana, a flukonazolom/itrakonazolom 25 dana.

U oba ispitivanja profilaktičke primjene, najčešća probojna infekcija koja se pojavila bila je

aspergiloza. Vidjeti tablice 7 i 8 za rezultate iz oba ispitivanja. U bolesnika koji su profilaktički primali posakonazol bilo je manje probojnih infekcija uzročnikom *Aspergillus* nego u bolesnika u kontrolnim skupinama.

**Tablica 7.** Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina <sup>a</sup>	p-vrijednost
<b>Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom IGI</b>			
<b>U razdoblju liječenja<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>U definiranom vremenskom razdoblju<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

**Tablica 8.** Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija

Ispitivanje	Posakonazol oralna suspenzija	Kontrolna skupina <sup>a</sup>
<b>Udio (%) bolesnika s dokazanom/vjerojatnom aspergilozom</b>		
<b>U razdoblju liječenja<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>U definiranom vremenskom razdoblju<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol

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

b: U ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do primjene posljednje doze ispitivanog lijeka + 7 dana; u ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od prve do posljednje primjene doze ispitivanog lijeka + 7 dana.

c: U ispitivanju 1899 to je bilo razdoblje od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u ispitivanju 316 to je bilo razdoblje od dana početka ispitivanja do 111. dana nakon toga.

d: Svi randomizirani

e: Svi liječeni

U ispitivanju 1899 opaženo je značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u korist posakonazola [POS 49/304 (16%) naspram FLU/ITZ 67/298 (22%) p=0,048]. Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, vjerojatnost preživljenja do 100. dana nakon randomizacije bila je značajno veća u bolesnika koji su primali posakonazol; taj se koristan utjecaj na preživljenje pokazao kada je analiza obuhvatila sve uzroke smrti (p=0,0354) kao i smrti povezane s IGI (p=0,0209).

U ispitivanju 316 utvrđen je sličan ukupni mortalitet (POS, 25%; FLU, 28%); međutim, udio smrti povezanih s IGI bio je značajno niži u skupini koja je uzimala POS (4/301) nego u skupini koja je primala FLU (12/299; p=0,0413).

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo s posakonazol tabletama u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno.



U ispitivanju liječenja invazivne aspergiloze tri bolesnika u dobi od 14-17 godina primala su posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju i tablete u dozi od 300 mg na dan (dvaput na dan prvog dana, a zatim jedanput na dan).

Sigurnost i djelotvornost posakonazola (posakonazol želočanootpornog praška i otapala za oralnu suspenziju; posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju) ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Primjenu posakonazola u tim dobnim skupinama podupiru dokazi iz odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja posakonazola u odraslih te farmakokinetički i sigurnosni podaci iz pedijatrijskih ispitivanja (vidjeti dio 5.2). U pedijatrijskim ispitivanjima nije utvrđen nijedan novi sigurnosni signal povezan s primjenom posakonazola u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sigurnost i djelotvornost posakonazola u bolesnika mlađih od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

#### Ocjena elektrokardiograma

U 173 zdrava dobrovoljca muškog i ženskog spola u dobi od 18 do 85 godina prikupljeni su višekratni vremenski usklađeni nalazi EKG-a u razdoblju od 12 sati, i to prije i tijekom primjene posakonazol oralne suspenzije (400 mg dvaput na dan uz obroke bogate mastima). Nisu opažene klinički značajne promjene prosječnog QTc-intervalu (Fridericia) u odnosu na početne vrijednosti.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Opažena je korelacija između ukupne izloženosti lijeku podijeljene s najmanjom inhibitornom koncentracijom (AUC/MIK) i kliničkog ishoda. Kritični omjer za ispitanike s infekcijama *Aspergillus*-om bio je ~200. Osobito je važno pokušati osigurati postizanje maksimalnih razina u plazmi bolesnika zaraženih *Aspergillus*-om (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2 o preporučenim režimima doziranja).

#### Apsorpcija

Posakonazol tablete apsorbiraju se uz medijan  $t_{max}$  od 4 do 5 sati i pokazuju farmakokinetiku proporcionalnu dozi nakon jednokratnog i višekratnog doziranja do 300 mg.

Nakon jednokratne primjene posakonazol tableta u dozi od 300 mg nakon obroka bogatog mastima u zdravih dobrovoljaca,  $AUC_{0-72 h}$  i  $C_{max}$  bili su viši u usporedbi s primjenom natašte (51% za  $AUC_{0-72 h}$  te 16% za  $C_{max}$ ). Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela,  $C_{av}$  posakonazola je 20% viši kad se lijek primjenjuje uz obrok nego kad se primjenjuje natašte.

Nakon primjene posakonazol tableta u nekih bolesnika mogu se tijekom vremena povećati koncentracije posakonazola u plazmi. Razlog za ovu ovisnost o vremenu nije u potpunosti razumljiv.

#### Distribucija

Nakon primjene tablete, posakonazol ima srednju vrijednost prividnog volumena distribucije od 394 l (42%), koji se kreće u rasponu od 294-583 l u ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca.

Posakonazol se u visokom postotku veže za proteine (>98%), uglavnom za serumski albumin.

#### Biotransformacija

Posakonazol nema značajnijih cirkulirajućih metabolita i nije vjerojatno da bi inhibitori enzima CYP450 promijenili njegovu koncentraciju. Većina metabolita u cirkulaciji su glukuronidni konjugati posakonazola, a opažene su samo manje količine oksidativnih metabolita (posredstvom enzima CYP450). Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primijenjene radioaktivno označene doze.

#### Eliminacija

Nakon primjene tableta, posakonazol se sporo eliminira uz srednju vrijednost poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od 29 sati (raspon: 26 do 31 sat) i srednju vrijednost prividnog klirensa u rasponu od 7,5 do 11 l/h. Nakon primjene  $^{14}C$ -posakonazola, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radioaktivno

označene doze), a glavnu je komponentu činio izvorni spoj (66% radioaktivno označene doze). Posakonazol se manjim dijelom eliminira putem bubrega, uz 14% radioaktivno označene doze izlučene mokraćom (<0,2% radioaktivno označene doze je izvorni spoj). Stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 6. dana kod primjene doze od 300 mg (jedanput na dan, nakon udarne doze primijenjene dvaput na dan 1. dana).

#### Farmakokinetika u posebnim populacijama

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela kojim se ocjenjivala farmakokinetika posakonazola predviđene su koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika koji su primali posakonazol koncentrat za otopinu za infuziju ili tablete u dozi od 300 mg jedanput na dan (nakon primjene dvaput na dan prvog dana) za liječenje invazivne aspergiloze i profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija.

**Tablica 9.** Predviđeni medijan (10. percentil, 90. percentil) plazmatskih koncentracija posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže za populacije bolesnika nakon primjene posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju ili tableta u dozi od 300 mg jedanput na dan (dvaput na dan prvog dana)

Režim	Populacija	$C_{av}$ (ng/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)
Tableta (natašte)	Profilaksa	1550 (874; 2 690)	1330 (667; 2400)
	Liječenje invazivne aspergiloze	1780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3230)
Koncentrat za otopinu za infuziju	Profilaksa	1890 (1100; 3150)	1 500 (745; 2660)
	Liječenje invazivne aspergiloze	2240 (1230; 4160)	1 780 (874; 3620)

Populacijska farmakokinetička analiza posakonazola u bolesnika pokazuje da rasa, spol, oštećenje funkcije bubrega i status bolesti (profilaksa ili liječenje) nemaju klinički važnog utjecaja na farmakokinetiku posakonazola.

#### *Djeca (<18 godina)*

Iskustvo s tabletama posakonazola u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno (n=3).

U pedijatrijskih bolesnika procijenjena je farmakokinetika posakonazol oralne suspenzije. Nakon primjene 800 mg na dan posakonazol oralne suspenzije, raspodijeljeno u više doza, za liječenje invazivnih gljivičnih infekcija prosječna vrijednost najnižih koncentracija posakonazola u plazmi 12 bolesnika u dobi 8-17 godina (776 ng/ml) bila je slična onoj u 194 bolesnika u dobi 18-64 godina (817 ng/ml). Nema farmakokinetičkih podataka za pedijatrijske bolesnike mlađe od 8 godina. Slično tomu, u ispitivanjima profilaktičke primjene srednja vrijednost prosječne koncentracije posakonazola u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{av}$ ) u 10 adolescenata (u dobi od 13-17 godina) bila je usporediva s Cav u odraslih ( $\geq 18$  godina).

#### *Spol*

Farmakokinetika posakonazola tableta u žena usporediva je s onom u muškaraca.

#### *Starije osobe*

Nisu opažene općenite razlike u sigurnosti između starijih i mlađih bolesnika. Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s dobi.  $C_{av}$  posakonazola u načelu je usporediv kod mlađih i starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina); međutim,  $C_{av}$  je 11% viši u vrlo starih bolesnika ( $\geq 80$  godina). Stoga se preporučuje pomno nadzirati vrlo stare bolesnike ( $\geq 80$  godina) zbog mogućih štetnih događaja.

Farmakokinetika posakonazol tableta u mladim ispitanika usporediva je s onom u starijih ( $\geq 65$  godina).

Dobno uvjetovane razlike u farmakokinetici ne smatraju se klinički značajnima; stoga, nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Rasa*

Nema dovoljno podataka za posakonazol tablete u različitim rasama.

Zabilježen je lagani pad (16%) AUC-a i  $C_{max}$  posakonazol oralne suspenzije u ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bijele rase. Ipak, sigurnosni profil posakonazola bio je sličan u ispitanika crne i bijele rase.

#### *Tjelesna težina*

Populacijski farmakokinetički model posakonazol koncentrata za otopinu za infuziju i tableta pokazuje da je klirens posakonazola povezan s tjelesnom težinom. U bolesnika tjelesne težine  $> 120$  kg  $C_{av}$  je snižen za 25%, a u bolesnika tjelesne težine  $< 50$  kg  $C_{av}$  je povišen za 19%. Stoga se predlaže pomni nadzor bolesnika s tjelesnom težinom većom od 120 kg zbog probojnih gljivičnih infekcija.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nakon primjene jednokratne doze posakonazol oralne suspenzije, blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nije utjecalo na farmakokinetiku posakonazola, pa nije potrebna prilagodba doze. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), AUC posakonazola jako je varirao [ $>96\%$  CV (koeficijent varijabilnosti)] u usporedbi s drugim kategorijama bubrežne funkcije [ $<40\%$  CV]. Međutim, kako se posakonazol ne eliminira putem bubrega u značajnoj mjeri, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku posakonazola te se prilagođavanje doze ne preporučuje. Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom.

Slične preporuke vrijede i za posakonazol tablete; međutim, nije provedeno posebno ispitivanje s posakonazol tabletama.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nakon jednokratne doze od 400 mg posakonazol oralne suspenzije u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (6 po grupi), prosječan AUC bio je 1,3 do 1,6 puta veći u odnosu na odgovarajuće ispitanike iz kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. Nisu određene koncentracije nevezanog lijeka te se ne može isključiti da je porast izloženosti nevezanom posakonazolu veći od opaženog porasta ukupnog AUC-a od 60%. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) je u odgovarajućim skupinama produljeno sa približno 27 sati na ~43 sata. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim do teškim oštećenjem funkcije jetre, ali se savjetuje oprez zbog moguće veće izloženosti u plazmi.

Slične preporuke vrijede za posakonazol tablete; međutim, nije provedeno posebno ispitivanje s posakonazol tabletama.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kako je opaženo i kod drugih azolskih antimikotika, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza posakonazola primijećeni su učinci povezani s inhibicijom sinteze steroidnih hormona. U ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima, pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi, opaženi su supresivni učinci na nadbubrežnu žlijezdu.

U pasa koji su primali lijek  $\geq 3$  mjeseca razvila se neuronska fosfolipidoza pri manjoj sustavnoj izloženosti od one koja se postiže s terapijskim dozama u ljudi. Ovaj nalaz nije ustanovljen u majmuna koji su primali lijek tijekom godine dana. U dvanaestomjesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima nisu opaženi funkcionalni učinci na središnji ili periferni živčani sustav pri sustavnoj izloženosti većoj od one koja se postiže tijekom liječenja.

Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja u štakora opažena je plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola. Ovi nalazi ne upućuju nužno na potencijal lijeka za izazivanje

funkcionalnih promjena u ljudi.

U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u majmuna nisu uočeni učinci na elektrokardiogram, uključujući QT i QTc-intervale, pri maksimalnim koncentracijama u plazmi koje su bile 8,5 puta veće od koncentracije koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. U farmakološkom ispitivanju sigurnosti ponovljenih doza u štakora, ehokardiografijom nisu utvrđeni znakovi dekompenzacije srca pri sustavnoj izloženosti 2,1 puta većoj od one koja se postiže tijekom liječenja. Zabilježeno je povišenje sistoličkog i arterijskog krvnog tlaka (do 29 mmHg) u štakora i majmuna pri sustavnoj izloženosti 2,1 puta odnosno 8,5 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi.

Provedena su ispitivanja utjecaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj u štakora. Pri izloženosti manjoj od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi posakonazol je prouzročio koštane varijacije i malformacije, distociju, produljeno trajanje gestacije, smanjenu prosječnu veličina okota i smanjenu sposobnost postnatalnog preživljavanja. U kunića je posakonazol pokazao embriotoksične učinke pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Smatra se da su, kao i kod drugih azolskih antimikotika, navedeni učinci na reprodukciju posljedica utjecaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

U pretkliničkom ispitivanju uz intravensku primjenu posakonazola u vrlo mladih pasa (kojima je lijek primjenjivan od 2. do 8. tjedna starosti) primijećen je porast incidencije povećanja moždane klijetke u tretiranih životinja u usporedbi s kontrolnim životinjama. Uslijedilo je razdoblje od 5 mjeseci bez terapije, nakon kojega nisu zabilježene razlike u incidenciji povećanja moždane klijetke između kontrolnih i tretiranih životinja. U pasa s tim nalazom nisu zabilježene neurološke ili razvojne anomalije kao ni poremećaji ponašanja, a slični nalazi u mozgu nisu primijećeni ni kod peroralne primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 4 dana do 9 mjeseci) ni kod intravenske primjene posakonazola juvenilnim psima (u dobi od 10 tjedana do 23 tjedna). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1) (vrsta B)  
trietilcitrast  
ksilitol  
hidroksipropilceluloza  
propilgalat  
celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
karmeloza natrij, umrežena  
natrijev stearilfumarat

#### Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tablete su dostupne u Alu-Alu blisterima - 24 ili 96 želučanootpornih tableta u blisterima i 24x1 i 96x1 tableta u blisterima s jediničnom dozom.

Bijeli neprozirni PVC/PCTFE-Alu blisteri - 24 ili 96 želučanootpornih tableta u blisterima i 24x1 i 96x1 tableta u blisterima s jediničnom dozom.

Bijeli neprozirni PVC/PE/PVdC-Alu blisteri - 24 ili 96 želučanootpornih tableta u blisterima i 24x1 i 96x1 tableta u blisterima s jediničnom dozom.

HDPE bočice s polipropilenskim zatvaračem - 60 želučanootpornih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stada d.o.o.  
Hercegovačka 14  
10 000 Zagreb  
Republika Hrvatska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-208394938

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18. kolovoza 2020./ 25. lipnja 2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. lipnja 2024.