

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Noxafil 40 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze v 5 ml suspenzije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

bela suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Noxafil je indiciran za uporabo pri zdravljenju naslednjih glivičnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

- invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na amfotericin B ali itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil;
- fusarioze pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na amfotericin B, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo amfotericina B;
- kromoblastomikoze in micetoma pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na itrakonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo itrakonazola;
- kokcidioidomikoze pri bolnikih z okužbo, ki je odporna na amfotericin B, itrakonazol ali flukonazol, ter pri bolnikih, ki ne prenašajo teh zdravil;
- orofaringealne kandidoze: kot terapija prve izbire pri bolnikih s hudo okužbo ali pri tistih z imunsko pomanjkljivostjo, pri katerih pričakujemo, da bo odziv na topikalno terapijo slab.

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali odsotnost izboljšanja po najmanj

7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovite antimikotične terapije.

Noxafil je indiciran tudi za profilakso invazivnih glivičnih okužb pri naslednjih bolnikih:

- pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih pričakujemo, da bodo imeli zaradi tega dolgotrajnejšo nevtropenijo ter pri njih obstaja veliko tveganje za nastanek invazivnih glivičnih okužb;

- pri prejemnikih transplantata krvotvornih matičnih celic (HSCT), ki so na visokoodmerni imunosupresivni terapiji zaradi reakcije presadka proti gostitelju in pri katerih obstaja veliko tveganje za nastanek invazivnih glivičnih okužb.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki je izkušen v zdravljenju glivičnih okužb ali v podporni negi pri bolnikih z velikim tveganjem, pri katerih je posakonazol indiciran za profilakso.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

Indikacija	Odmerek in trajanje terapije (glejte poglavje 5.2)
Rezistentne invazivne glivične okužbe / bolniki z rezistentno glivično okužbo, ki ne prenašajo zdravljenja 1. izbora	200 mg (5 ml) štirikrat na dan. Bolniki, ki prenašajo hrano ali prehranske dodatke, lahko vzamejo 400 mg (10 ml) dvakrat na dan med ali takoj po jedi ali prehranskem dodatku. Trajanje terapije je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in bolnikovega kliničnega odziva.
Orofaringealna kandidioza	Začetni odmerek 200 mg (5 ml) enkrat na dan prvi dan, potem pa 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan še 13 dni. Vsak odmerek zdravila Noxafil naj bolnik vzame med ali takoj po hrani. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, naj zdravilo vzamejo med ali takoj po zaužitju prehranskega dodatka, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu.
Profilaksa invazivnih glivičnih okužb	200 mg (5 ml) trikrat na dan. Vsak odmerek zdravila Noxafil naj bolnik vzame med ali takoj po hrani. Bolniki, ki ne prenašajo hrane, naj zdravilo vzamejo med ali takoj po zaužitju prehranskega dodatka, da bi povečali peroralno absorpcijo in zagotovili zadostno izpostavljenost zdravilu. Trajanje terapije je odvisno od okrevanja po nevtropeniji ali imunosupresiji. Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ali mielodisplastičnimi sindromi je treba profilakso z zdravilom Noxafil začeti več dni pred pričakovanim nastopom nevtropenije in naj traja še 7 dni po zvišanju števila nevtrofilcev nad 500 celic/mm ³ .

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Vpliva ledvične okvare na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato ni priporočil za prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Omejeno število podatkov o vplivu jetrne okvare (vključno s kronično jetrno boleznijo razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s tistimi preiskovanci, ki imajo normalno delovanje

jeter, vendar ti podatki še ne pomenijo, da bi bila v takšnih primerih potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

za peroralno uporabo

Peroralno suspenzijo je treba pred uporabo dobro pretresti.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar bi vodilo do podaljšanja intervala QTc, redko pa tudi do pojava torsades de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Ni podatkov o navzkrižni senzibilizaciji med posakonazolom in drugimi azolnimi antimikotiki. Pri predpisovanju zdravila Noxafil bolnikom, ki so preobčutljivi za druge azole, je potrebna previdnost.

Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o jetrnih učinkih (npr. blago do zmerno zvišanje vrednosti ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišani izvidi preiskav delovanja jeter so bili običajno reverzibilni po prenehanju terapije, v nekaterih primerih pa so se ti izvidi povrnili na normalo že brez prekinitve terapije. O hujših jetrnih učinkih s smrtnim izidom so poročali redko.

Posakonazol morate uporabljati previdno pri bolnikih z jetrno insuficienco zaradi nezadostnih kliničnih izkušenj in možnosti, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje delovanja jeter

Bolnike, pri katerih pride med zdravljenjem z zdravilom Noxafil do nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter, morate rutinsko spremljati, da ugotovite morebiten pojav hujše jetrne poškodbe. V spremljanje bolnika morate vključiti tudi laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej preiskave delovanja jeter in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, po potrebi prekinite zdravljenje z zdravilom Noxafil.

Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Zdravila Noxafil ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Zdravilo Noxafil uporabljajte previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k aritmijam, kot so:

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

Bolnika morate spremljati, da ugotovite morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, še posebej motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpravite pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

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

Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo omejeno število farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati, da ugotovite morebitne glivične okužbe.

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

Koncentracija posakonazola se lahko značilno zniža pri kombiniranju s temi zdravili, zato se morate izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje približno 1,75 g glukoze v 5 ml suspenzije. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi prek UDP glukuronidacije (encimi 2. faze) in je substrat za odtok p-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja zdravila lahko vsak zase zvišajo ali znižajo plazemske koncentracije posakonazola.

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal C_{max} (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, vrednost AUC za posakonazol (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 plazemsko koncentracijo rifabutina glejte tudi spodaj.

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal vrednost C_{max} za posakonazol za 45 %, vrednost 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 privede do zmanjšane koncentracije posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je priporočljivo skrbno spremljati bolnike zaradi možnega ponovnega izbruha glivičnih okužb. Pri uporabi večkratnih odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan x 10 dni) so se zmanjšale vrednosti C_{max} in AUC za posakonazol (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan x 8 dni) za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na vrednosti fosamprenavirja, kadar se fosamprenavir uporablja z ritonavirjem, ni znan.

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

Antagonisti receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke: Ko so posakonazol uporabljali skupaj s cimetidinom (400 mg dvakrat na dan), so se plazemske koncentracije posakonazola (C_{max} in AUC) zmanjšale za 39 % zaradi zmanjšane absorpcije verjetno zaradi zmanjšane nastajanja želodčne kisline. Sočasni uporabi posakonazola in *antagonistov receptorjev H_2* se je treba izogibati, če je le mogoče.

Podobno sta se pri jemanju 400 mg posakonazola z esomeprazolom (40 mg na dan) v primerjavi z jemanjem samega posakonazola v odmerku 400 mg zmanjšali srednja vrednost C_{max} oz. srednja vrednost AUC za 46 % oz. 32 %. Sočasni uporabi posakonazola in zaviralcev protonske črpalke se je treba izogibati, če je le mogoče.

Hrana: absorpcija posakonazola se bistveno poveča s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Alkohol: ni podatkov o interakcijah s posakonazolom.

Zdravila rastlinskega izvora: ni podatkov o interakcijah s posakonazolom.

Kajenje: ni podatkov o interakcijah s posakonazolom.

Učinki posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov za CYP3A4 lahko povzroči veliko povečanje izpostavljenosti tem substratom, kar ponazarjajo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 svetujemo previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Če se posakonazol uporablja sočasno s peroralnimi substrati CYP3A4, pri katerih je povečanje plazemske koncentracije lahko povezano z nesprejemljivimi neželenimi učinki, morate skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Opravljenih je bilo več študij interakcij posakonazola z drugimi zdravili pri zdravih prostovoljcih, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli isti odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko nekoliko manjši pri bolnikih kot pri zdravih prostovoljcih in pričakujemo lahko, da se bo razlikoval med posameznimi bolniki zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe s posakonazolom na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko spreminja tudi pri posameznem bolniku, razen če prejme posakonazol na strogo standardiziran način s hrano, glede na velik vpliv hrane na izpostavljenost posakonazolu (glejte poglavje 5.2).

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4):

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, kar bi vodilo do podaljšanja intervala QTc, redko pa tudi do pojava torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

Ergot alkaloidi: Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo ergot alkaloidov (ergotamina in dihidroergotamina), kar lahko vodi do ergotizma. Sočasna uporaba posakonazola in ergot alkaloidov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin): Posakonazol lahko bistveno poveča plazemske koncentracije zaviralcev HMG-CoA reduktaze, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze prekiniti, ker so bile zvišane koncentracije povezane z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

Vinka alkaloidi: Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo vinka alkaloidov (npr. vinkristina in vinblastina), kar lahko vodi do nevrotoksičnosti, zato se morate izogibati sočasni uporabi posakonazola in vinka alkaloidov, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Če pa ta zdravila kljub temu uporabljate sočasno, priporočamo, da po potrebi prilagodite odmerek vinka alkaloidov.

Rifabutin: Posakonazol je povečal C_{max} rifabutina za 31 %, vrednost AUC za rifabutin pa za 72 %. Izogibajte se sočasni uporabi posakonazola in rifabutina, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). Če pa ta zdravila kljub temu uporabljate sočasno, priporočamo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

Sirolimus: Pri uporabi večkratnih peroralnih odmerkov posakonazola (v odmerkih 400 mg dvakrat na dan v času 16 dni) se je vrednost C_{max} za sirolimus pri zdravih prostovoljcih (ki so prejeli 2-mg enkratni odmerek) povečala v povprečju za 6,7-krat, vrednost AUC pa za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar pričakujemo, da bo zaradi spremenljive stopnje izpostavljenosti posakonazolu tudi njegov učinek spremenljiv. Sočasne uporabe posakonazola s sirolimusom ne priporočamo in se ji je treba izogibati, kadarkoli je to mogoče. Če ocenite, da je uporaba posakonazola neizogibna, potem priporočamo, da ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom močno zmanjšate odmerek sirolimusa in zelo pogosto merite najnižje koncentracije sirolimusa v bolnikovi polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Opozarjamo, da se med sočasno uporabo sirolimusa s posakonazolom spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo vrednostjo AUC. Zaradi tega lahko najnižje koncentracije sirolimusa, ki sicer še sodijo v običajni razpon terapevtskih koncentracij, dejansko pomenijo koncentracije pod terapevtskimi vrednostmi. Zato bi se morali truditi, da bodo najnižje koncentracije sirolimusa ves čas v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona in pozorno spremljati klinične znake in simptome pri bolniku ter laboratorijske parametre in izvide tkivnih biopsij.

Ciklosporin: Pri bolnikih s presajenim srcem na stalnih odmerkih ciklosporina je posakonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan povečal koncentracijo ciklosporina, zaradi česar je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih zvišane koncentracije ciklosporina, ki je vodila do resnih neželenih učinkov, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom pri

bolnikih, ki že prejemajo ciklosporin, je treba zmanjšati odmerek ciklosporina (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi med sočasno uporabo kot po ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi tudi prilagoditi odmerek ciklosporina.

Takrolimus: Posakonazol je povečal C_{max} takrolimusa za 121 %, vrednost AUC za takrolimus pa za 358 % (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase). V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale hospitalizacijo in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom pri bolnikih, ki že prejemajo takrolimus, je potrebno zmanjšati odmerek takrolimusa (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi med sočasno uporabo in ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa.

Zaviralci proteaze HIV: Ker so zaviralci proteaze HIV substrati izoencima CYP3A4, pričakujemo, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Pri sočasni uporabi peroralnega posakonazola (v odmerku 400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem (300 mg enkrat na dan) v času 7 dni pri zdravih preiskovancih se je vrednost C_{max} za atazanavir povečala v povprečju za 2,6-krat, vrednost AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po sočasni uporabi peroralnega posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanavirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) v času 7 dni pri zdravih preiskovancih se je vrednost C_{max} za atazanavir povečala v povprečju za 1,5-krat, vrednost 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 plazemske koncentracije bilirubina. Med sočasno uporabo posakonazola priporočamo pogosto spremljanje bolnika, da boste lahko ugotovili morebitne neželene učinke in toksičnost protiretrovirusnih zdravil, ki so substrati za CYP3A4.

Midazolam in ostali benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4: V študiji pri zdravih prostovoljcih je posakonazol (v odmerku 200 mg enkrat na dan 10 dni) povečal izpostavljenost (t.j. vrednost AUC) za intravensko dan midazolam (v odmerku 0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je dajanje večkratnih peroralnih odmerkov posakonazola (v odmerku 200 mg dvakrat na dan v času 7 dni) povečalo vrednost C_{max} za intravensko dan midazolam (0,4-mg enkratni odmerek) v povprečju za 1,3-krat, vrednost AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Posakonazol v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečal vrednost C_{max} za intravensko dan midazolam za 1,6-krat, vrednost AUC pa za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala vrednost C_{max} za peroralno zaužit midazolam (2-mg enkratni peroralni odmerek) za 2,2-krat, vrednost AUC pa za 4,5-krat. Poleg tega je med sočasno uporabo peroralno zaužit posakonazol (v 200-mg ali 400-mg odmerku) podaljšal srednjo končno razpolovno dobo midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur. Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo priporočamo, da pri sočasni uporabi posakonazola in kateregakoli benzodiazepina, ki se presnavlja z izoencimom CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), po potrebi prilagodite odmerjanje.

Zaviralci kalcijevih kanalov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin): Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje za ugotovitev neželenih učinkov in toksičnosti v zvezi z zaviralci kalcijevih kanalov. Lahko bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalov.

Digoksin: Dajanje drugih azolov je bilo povezano s povečanjem koncentracije digoksina. Zato lahko posakonazol poveča plazemsko koncentracijo digoksina in ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s posakonazolom je potrebno spremljanje koncentracije digoksina.

Sulfonilsečnine: Pri sočasni uporabi glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih zmanjšala koncentracija glukoze. Pri diabetikih je priporočljivo spremljanje koncentracije glukoze.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi posakonazola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravilo posakonazol se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če korist za mater očitno odtehta potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko pri doječih podganah (glejte poglavje 5.3). Izločanja posakonazola v materino mleko pri človeku niso raziskovali. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom mora mati prenehati z dojenjem.

Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev pri odmerku do 180 mg/kg (1,7–krat 400 mg BID režim, ki temelji na plazemskih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih) ali samic podgan v odmerku do 45 mg/kg (2,2-krat 400 mg BID režim). Kliničnih izkušenj o vplivu posakonazola na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu posakonazola na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Ker so pri uporabi posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd), ki lahko potencialno vplivajo na vožnjo/upravljanje s stroji, je zato potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Varnost posakonazola so ocenili pri > 2.400 bolnikih in zdravih prostovoljcih, ki so bili vključeni v klinična preskušanja, ter na podlagi izkušenj v obdobju trženja. Med najpogosteje poročanimi resnimi z zdravilom povezanimi neželenimi učinki so bili navzea, bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura in zvečana vrednost bilirubina. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželjeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Pogosti: Občasni: Redki:	nevtropenija trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija hemolitično uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitve
Bolezni imunskega sistema Občasni: Redki:	alergijske reakcije preobčutljivostne reakcije
Bolezni endokrinega sistema Redki:	insuficienca nadledvične žleze, zmanjšane vrednosti gonadotropinov v krvi
Presnovne in prehranske motnje Pogosti: Občasni:	motnje ravnovesja elektrolitov, anoreksija hiperglikemija
Psihiatrične motnje Redki: Neznana:	psihotične motnje, depresija zmedenost
Bolezni živčevja Pogosti: Občasni: Redki:	parestezije, omotica, somnolenca, glavobol konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor cerebrovaskularni insult, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
Očesne bolezni Občasni: Redki:	zamegljen vid diplopija, skotomi
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta Redki:	motnje sluha
Srčne bolezni Občasni: Redki:	sindrom dolgega intervala QT ^s , nenormalen elektrokardiogram ^s , palpitanje torsades de pointes, nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčna odpoved, miokardni infarkt
Žilne bolezni Občasni: Redki:	hipertenzija, hipotenzija pljučna embolija, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Redki:	pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis

Preglednica 2: Neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti	
Bolezni prebavil Pogosti: Občasni: Redki:	bruhanje, navzea, trebušne bolečine, driska, dispepsija, suha usta, napenjanje pankreatitis krvavitve v prebavilih, ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Pogosti: Občasni: Redki:	zvišane vrednosti testov delovanja jeter (zvišan ALT, zvišan AST, zvišan bilirubin, zvišana alkalna fosfataza, zvišan GGT) hepatocelularne poškodbe, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija jetrna odpoved, holestatski hepatitis, holestaza, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriks
Bolezni kože in podkožja Pogosti: Občasni: Redki:	izpuščaj razjede v ustih, alopecija Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Občasni:	bolečine v hrbtu
Bolezni sečil Občasni: Redki:	akutna ledvična odpoved, ledvična odpoved, zvišana vrednost kreatinina v krvi renalna tubularna acidoza, intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk Občasni: Redki:	menstrualne motnje bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Pogosti: Občasni: Redki:	pireksija (zvišana telesna temperatura), astenija, utrujenost edem, bolečine, mrzlica, slabo počutje edem jezika, obrazni edem
Preiskave Občasni:	spremenjene koncentracije zdravil

§ glejte poglavje 4.4.

Bolezni jeter

V času spremljanja v obdobju trženja so poročali o hudi jetrni okvari s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi preskušanci bolniki, ki so prejeli odmerke posakonazola do 1600 mg/dan, niso imeli nobenega neželenega učinka, o katerem ne bi poročali že pri bolnikih, ki so jemali manjše odmerke. O nenamernem prevelikem odmerjanju so poročali pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal odmerke 1200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni ugotovil nobenih neželenih učinkov.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola
Oznaka ATC: J02A C04.

Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol 14 α -demetilazo (CYP51), ki katalizira ključno stopnjo v biosintezi ergosterola.

Mikrobiologija

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

Odpornost

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

Kombinacije z drugimi antimikotiki

Uporaba kombiniranih antimikotičnih terapij naj ne bi zmanjšala učinkovitosti posakonazola ali drugih terapij, vendar doslej ni kliničnih dokazov, da bo kombinirana terapija prinesla dodatno korist.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Opazili so korelacijo med celotno izpostavljenostjo zdravilu deljeno z vrednostjo MIK (AUC/MIK) in kliničnim izidom. Kritično razmerje za osebe, okužene z *Aspergillusom*, je bilo ~200. Še posebej pomembno je, da skušate zagotoviti doseganje največje plazemske koncentracije pri bolnikih, okuženih z *Aspergillusom* (glejte poglavji 4.2 in 5.2 o priporočenih režimih odmerjanja in učinkih hrane na absorpcijo).

Klinične izkušnje

Invazivna aspergiloza

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

Kot je prikazano v preglednici 3, je bil dober odziv (popolna ali delna ozdravitev) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, v primerjavi s 26 % bolnikov v zunanji skupini. Ker pa to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, morate vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino pazljivo vrednotiti.

Preglednica 3: Skupna učinkovitost posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Posakonazol	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Uspešnost po vrstah		
Vse mikološko potrjeno <i>Aspergillus</i> spp. ¹		
	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium sp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fusariozo, so uspešno pozdravili s posakonazolom 800 mg/dan v deljenih odmerkih, ki so jih dajali 124 dni (mediana vrednost trajanja zdravljenja) ter do 212 dni. Med 18 bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itraconazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itraconazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

Kromoblastomikoza ali micetom

9 od 11 bolnikov je bilo uspešno zdravljenih s posakonazolom 800 mg/dan v deljenih odmerkih, ki so jih dajali 268 dni (mediana vrednost trajanja zdravljenja) in do 377 dni. 5 od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi* in 4 so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* sp.

Kokcidiodomikoza

11 od 16 bolnikov je bilo uspešno zdravljenih (ob koncu zdravljenja popolna ali delna odprava znakov in simptomov, prisotnih na začetku) s posakonazolom 800 mg/dan v deljenih odmerkih, ki so jih dajali (mediana vrednost trajanja zdravljenja) 296 dni in do 460 dni.

Zdravljenje orofaringealne kandidiaze, občutljive na azole

Randomizirana, s "slepim ocenjevalcem" kontrolirana študija je bila opravljena pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so imeli na azole občutljivo orofaringealno kandidiazo (pri večini bolnikov v

¹ vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste

tej študiji so na začetku študije izolirali *C. albicans*). Primarni parameter učinkovitosti je bil odstotek klinične uspešnosti (opredeljena kot ozdravitev ali izboljšanje stanja) po 14 dneh zdravljenja. Bolnike so zdravili s posakonazolom ali s peroralno suspenzijo flukonazola (tako posakonazol kot flukonazol so odmerjali na naslednji način: 100 mg dvakrat na dan 1 dan, potem pa 100 mg enkrat na dan 13 dni).

Odstotki kliničnega odziva iz zgornje študije so prikazane v Preglednici 4 v nadaljevanju. Za posakonazol so pokazali, da po klinični uspešnosti, ugotovljeni na 14. dan in 4 tedne po koncu zdravljenja, ni nič slabši od flukonazola.

Preglednica 4: Klinična uspešnost pri orofaringealni kandidiazi

Opazovani dogodek	Posakonazol	Flukonazol
Odstotek klinične uspešnosti na 14. dan	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Odstotek klinične uspešnosti 4 tedne po koncu zdravljenja	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinična uspešnost je bila opredeljena kot število primerov, pri katerih so ocenili pozitiven klinični odziv (ozdravitev ali izboljšanje stanja), deljeno s skupnim številom primerov, ki so bili primerni za analizo.

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb (študiji 316 in 1899)

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

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepo preskušanje uporabe peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s flukonazolom v kapsulah (400 mg enkrat na dan) pri prejemnikih alogenskega transplantata z reakcijo presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease - GVHD). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila incidenca dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivičnih okužb 16 tednov po randomizaciji, kar je ugotovljala neodvisna komisija zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila incidenca dokazane oziroma verjetne invazivne glivične okužbe v obdobju na terapiji (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 %]). Srednja dolžina zdravljenja je bila 80 dni za posakonazol in 77 dni za flukonazol.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija uporabe peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s suspenzijo flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralno raztopino itraconazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila incidenca dokazane oziroma verjetne invazivne glivične okužbe, kar je ugotovljala neodvisna komisija zunanjih strokovnjakov na slep način, v obdobju na terapiji. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila incidenca dokazane oziroma verjetne invazivne glivične okužbe 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila na novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Srednja dolžina zdravljenja je bila 29 dni za posakonazol in 25 dni za flukonazol oziroma itraconazol.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša okužba, ki se je pojavila kljub zdravljenju. Za izsledke obeh študij glejte Preglednici 5 in 6. V primerjavi s kontrolno skupino je bilo pri bolnikih, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, manj okužb z *Aspergillus*-om kljub zdravljenju.

Preglednica 5: Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivičnih okužb

Študija	Posakonazol	Kontrolna skupina ^a	Vrednost p
Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivičnimi okužbami			
Obdobje na terapiji^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 šlo tu za obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni.

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

d: vsi randomizirani

e: vsi zdravljeni

Preglednica 6: Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivičnih okužb

Študija	Posakonazol	Kontrolna skupina ^a	
Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo			
Obdobje na terapiji^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 šlo tu za obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka proučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega 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 opazili bistveno zmanjšanje umrljivosti iz vseh vzrokov v prid posakonazolu [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 bistveno večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na stopnjo preživetja so pokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti (p= 0,0354), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivično okužbo (p = 0,0209).

V študiji 316 je bila skupna umrljivost podobna (POS, 25 %; FLU, 28 %), vendar je bil odstotek smrtnih primerov v povezavi z invazivno glivično okužbo bistveno manjši v skupini, ki je prejela POS (4/301), kot pri skupini, ki je prejela FLU (12/299; p= 0,0413).

Pediatrična populacija

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so zdravili z 800 mg/dan v študiji uporabe zdravila pri invazivnih glivičnih okužbah. Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov je profil varnosti zdravila videti podoben kot pri bolnikih, starih ≥ 18 let.

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

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

Ocena elektrokardiograma

Od 173 zdravih prostovoljcev in prostovoljk, starih od 18 do 85 let, so pridobili večkratne, časovno usklajene EKG-je, zbrane v 12-urnem obdobju, in sicer pred in med uporabo posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužitih z zelo mastno hrano) in pri tem niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb srednje vrednosti intervala QTc (Fridericia) glede na začetno vrednost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Posakonazol se absorbira z mediano vrednostjo t_{max} 3 ure (nahranjeni bolniki). Farmakokinetika posakonazola je linearna po enkratnem in večkratnem dajanju odmerkov do 800 mg, zaužitih z zelo mastno hrano. Pri dajanju odmerkov nad 800 mg na dan bolnikom in zdravim prostovoljcem niso opazili nobenega nadaljnjega povečanja izpostavljenosti zdravilu. Na tešče se je vrednost AUC povečala manj kot bi bilo sorazmerno odmerku nad 200 mg. Pri zdravih prostovoljcih na tešče so pokazali, da razdelitev celotnega dnevnega odmerka (800 mg) na 200 mg štirikrat na dan v primerjavi s 400 mg dvakrat na dan poveča izpostavljenost posakonazolu za 2,6-krat.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo pri zdravih prostovoljcih

Absorpcija posakonazola se je bistveno povečala, če so bolniki zaužili posakonazol v odmerku 400 mg (enkrat na dan) ob obroku z veliko količino maščob (~ 50 gramov maščobe) oziroma takoj po takšnem obroku, v primerjavi z jemanjem zdravila pred obrokom. Pri tem se je vrednost C_{max} povečala za približno 330 %, vrednost AUC pa za približno 360 %. Vrednost AUC za posakonazol je 4-krat večja, če ga bolnik zaužije skupaj z zelo mastnim obrokom (~ 50 gramov maščobe) in približno 2,6-krat večja pri njegovem zaužitju z nemastnim obrokom ali s prehranskim dodatkom (14 gramov maščobe) v primerjavi s stanjem na tešče (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Porazdelitev

Posakonazol se počasi absorbira in počasi izloča, z velikim navideznim porazdelitvenim volumnom (1774 litrov) in se v veliki meri veže na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

Biotransformacija

Posakonazol nima nobenega glavnega presnovka v krvi in je malo verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v krvi je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih

presnovkov (presnova posredovana s CYP450). Presnovki, izločeni v seč in blato, zajemajo približno 17 % danega radioaktivno označenega odmerka.

Izločanje

Posakonazol se izloča počasi, s srednjo razpolovno dobo ($t_{1/2}$) 35 ur (razpon od 20 do 66 ur). Po dajanju ^{14}C -posakonazola so radioaktivnost ugotovili predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka), glavna komponenta pa je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je bila manj pomembna pot izločanja, pri čemer se je 14 % radioaktivno označenega odmerka izločilo s sečem (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka je bila matična spojina). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 do 10 dneh dajanja večkratnih odmerkov.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Otroci (< 18 let)

Po dajanju 800 mg posakonazola na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivičnih okužb so bile srednje najmanjše plazemske koncentracije pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobne koncentracijam pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Na voljo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike, mlajše od 8 let. Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe zdravila srednja vrednost povprečne koncentracije posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{av}) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) podobna vrednosti C_{av} , doseženi pri odraslih (starih ≥ 18 let).

Spol

Farmakokinetika posakonazola pri ženskah je podobna kot pri moških.

Starostniki (≥ 65 let)

Pri starostnikih (24 preiskovancev, starih ≥ 65 let) so opažali povečanje C_{max} (26 %) in vrednosti AUC (29 %) v primerjavi z mlajšimi preiskovanci (24 preiskovancev, starih od 18 do 45 let). V kliničnih preskušanjih učinkovitosti pa je bil profil varnosti posakonazola pri starostnikih podoben kot pri mlajših bolnikih.

Rasa

Opazili so majhno zmanjšanje (16 %) vrednosti AUC in C_{max} za posakonazol pri preiskovancih črne rase v primerjavi s preiskovanci bele rase, vendar je bil profil varnosti posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

Ledvična okvara

Po dajanju enkratnih odmerkov ni bilo nobenega vpliva blage in zmerne ledvične okvare ($n=18$ $Cl_{kr} \geq 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetiko posakonazola, zato ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerka. Pri preiskovancih s hudo ledvično okvaro ($n=6$, $Cl_{kr} < 20$ ml/min/1,73 m²) je bila vrednost AUC posakonazola močno spremenljiva [> 96 % CV (koeficient variance)] v primerjavi z drugimi kategorijami ledvične funkcije [< 40 % CV]. Ker pa se posakonazol ne izloča v bistveni meri skozi ledvica, ni pričakovati vpliva hude ledvične okvare na farmakokinetiko posakonazola in ni priporočeno nikakršno prilagajanje odmerka. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

Jetrna insuficienca

Po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka 400 mg posakonazola pri bolnikih z blago jetrno insuficienco (razreda A po klasifikaciji Child-Pugh), zmerno jetrno insuficienco (razreda B po klasifikaciji Child-Pugh) ali hudo jetrno insuficienco (razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) (po

šest bolnikov na skupino) je bila srednja vrednost AUC 1,3 do 1,6- krat večja kot pri podobnih 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 celotne vrednosti AUC. Razpolovna doba izločanja ($t_{1/2}$) je bila podaljšana s približno 27 ur na do približno 43 ur v ustreznih skupinah. Kljub temu, da pri bolnikih z blago do hudo jetrno insuficienco ni priporočila o prilagoditvi odmerka zdravila, svetujemo previdnost zaradi možnosti povečane plazemske izpostavljenosti zdravilu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kot so opazali tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov s posakonazolom videli učinke, povezane z zavoro sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti pri podganah in psih so opazali supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od tistih, ki so jih dobili pri terapevtskih odmerkih pri človeku.

Pri psih, ki so prejeli odmerke zdravila ≥ 3 mesece, se je pojavila fosfolipidoza nevronov pri manjših sistemskih izpostavljenostih, kot so jih dobili pri terapevtskih odmerkih pri človeku. Tega izsledka pa niso opazili pri opicah, ki so odmerke zdravila prejemale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti pri psih in opicah niso opazili nobenih funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, večjih od tistih, ki jih dosežemo pri terapiji.

V 2-letni študiji pri podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki pa ne kažejo nujno na možnost funkcionalnih sprememb pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti večkratnih odmerkov pri opicah niso opazili nobenih učinkov na elektrokardiogram (vključno z intervali QT in QTc) pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 4,6-krat večje od izpostavljenosti, dobljenih pri terapevtskih odmerkih pri človeku. Ehokardiografija ni pokazala nobenih znakov srčne dekompenzacije v farmakološki študiji varnosti večkratnih odmerkov pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 1,4-krat večja od tiste, ki jo dosežemo pri terapiji. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mm Hg) so opazili pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 1,4-krat oz. 4,6-krat večje od tistih, ki jih dosežemo pri terapevtskih odmerkih.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in postnatalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od tistih, ki so jih dobili pri terapevtskih odmerkih pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšano dolžino gestacije ter zmanjšano srednje število mladičev in postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od tistih, ki so jih dobili pri terapevtskih odmerkih. Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so menili, da so ti učinki na razmnoževanje posledica s terapijo povezanega učinka na steroidogenezo.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80
simetikon
natrijev benzoat (E211)
natrijev citrat dihidrat
citronska kislina monohidrat
glicerol
ksantanski gumi
tekoča glukoza
titanov dioksid (E171)
umetna aroma češnje, ki vsebuje benzilalkohol in propilenglikol
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprt vsebnik: 3 leta

Po prvem odprtju vsebnika: 4 tedne

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

105 ml peroralne suspenzije v steklenički (rjavo steklo tipa IV), zaprti s plastično za otroke varno zaporko (iz polipropilena) in odmerno žličko (iz polistirena) z 2 oznakama: 2,5 ml in 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

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

EU/1/05/320/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 25. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.12.2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.