

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Posaconazole Accord 100 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje posaconazolium 100

mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta

Žlutá potahovaná tableta tvaru tobolky dlouhá přibližně 17,5 mm a široká 6,7 mm, na jedné straně s vyraženým "100P" a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Posaconazole Accord je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Invazivní aspergilóza

Přípravek Posaconazole Accord enterosolventní tablety je indikován pro použití při léčbě následujících mykotických infekcí u pediatrických pacientů od 2 let, vážících více než 40 kg, a dospělých (viz body 4.2 a 5.1)

- Invazivní aspergilóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B nebo itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;
- Fusarióza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, nebo u pacientů, kteří amfotericin B netolerují;
- Chromoblastomykóza a mycetom u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k itrakonazolu, nebo u pacientů, kteří itrakonazol netolerují;
- Kokcidioidomykóza u pacientů s onemocněním, které je refrakterní k amfotericinu B, itrakonazolu nebo flukonazolu, nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerují;

Refrakterita je definována jako progrese infekce nebo nepřítomnost zlepšení po nejméně sedmi dnech předchozí účinné antimykotické terapie v terapeutických dávkách.

Přípravek Posaconazole Accord je také indikován jako prevence invazivních mykotických infekcí u následujících pediatrických pacientů od 2 let, vážících více než 40 kg, a dospělých (viz body 4.2 a 5.1):

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myelogenní leukemii (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS), u kterých by se mohla rozvinout protrahovaná neutropenie a u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí;
- Příjemci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) podstupující vysokodávkovou imunosupresivní terapii jako prevenci reakce štěpu proti hostiteli, u kterých je vysoké riziko vzniku invazivních mykotických infekcí.

Ohledně podávání při orofaryngeální kandidóze viz Souhrn údajů o přípravku pro Posakonazol AHCL ve formě perorální suspenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Nezaměnitelnost mezi přípravkem Posaconazole Accord tablety a posakonazolem ve formě perorální suspenze

Tablety se nemají zaměňovat s perorální suspenzí kvůli rozdílům mezi těmito dvěma lékovými formami ve frekvenci dávkování, způsobu podávání s jídlem a dosažené plazmatické koncentraci léčiva. Proto pro dávku každé lékové formy dodržujte konkrétní doporučení pro danou lékovou formu.

Dávkování

Posakonazol je rovněž k dispozici jako perorální suspenze o koncentraci 40 mg/ml a 300mg koncentrát pro infuzní roztok. Posakonazol ve formě tablet obecně poskytuje vyšší plazmatické expozice léčivu, než posakonazol ve formě perorální suspenze za podmínek po jídle i nalačno. Proto jsou tablety upřednostňovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku, vážících více než 40 kg, a u dospělých je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučené dávkování u pediatrických pacientů od 2 let věku, vážících více než 40 kg, a u dospělých podle jednotlivých indikací

Indikace	Dávkování a délka léčby (Viz bod 5.2)
Léčba invazivní aspergilózy (pouze pro dospělé)	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg tablety nebo 300 mg koncentrátu pro infuzní roztok) jednou denně. Každou dávku tablety lze užít bez ohledu na příjem potravy. Doporučená celková doba léčby je 6-12 týdnů. Pokud je klinicky indikováno, je vhodné zaměnit podání intravenózní a perorální.
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/Pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užít bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunoprese a klinické odpovědi.
Prevence invazivních mykotických infekcí	Úvodní nasycovací dávka 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, pak 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně. Každou dávku lze užít bez ohledu na příjem potravy. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunoprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má preventivní léčba přípravkem Posaconazole Accord začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Omezené údaje týkající se vlivu poruchy funkce jater (včetně třídy C klasifikace chronického onemocnění jater dle Child-Pugha) na farmakokinetiku posakonazolu ukazují zvýšení plazmatické expozice ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, avšak nesvědčí pro to, že by byla nutná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2). Doporučuje se postupovat opatrně vzhledem k potenciálně vyšší plazmatické expozici.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost posakonazolu u dětí a dospívajících ve věku do 2 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné klinické údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Posaconazole Accord ve formě enterosolventních tablet lze užívat bez ohledu na jídlo (viz bod 5.2). Tablety je nutno polykat vcelku a zapít vodou, přičemž se nesmějí drtit, kousat ani rozlamovat.

4.3 Kontraindikace

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

Současné podávání s námelovými alkaloidy (viz bod 4.5).

Současné podávání se substráty CYP3A4, jako jsou terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin nebo chinidin, protože to může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků, což může mít za následek prodloužení QTc a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Nejsou k dispozici informace týkající se zkřížené senzitivity mezi posakonazolem a ostatními azolovými antimykotiky. Při předepisování posakonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika se má postupovat se zvýšenou opatrností.

Jaterní toxicita

Během léčby posakonazolem byly hlášeny změny jaterních funkcí (např. mírné až střední zvýšení

ALT, AST, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu a/nebo rozvoj klinických projevů hepatitidy). Zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí se po přerušení terapie obvykle upravily a v některých případech se tyto hodnoty testů upravily i bez přerušení léčby. Vzácně byly hlášeny závažnější jaterní reakce s fatálními následky.

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

Sledování jaterních funkcí

Na začátku a během léčby posakonazolem je nutno vyhodnotit testy jaterních funkcí.

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

Prodloužení QTc

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

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

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

Lékové interakce

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

Midazolam a další benzodiazepiny

Kvůli riziku prodloužené sedace a případného útlumu dýchání lze o současném podávání posakonazolu s jakýmkoli benzodiazepinem metabolizovaným CYP3A4 (např. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) uvažovat pouze, pokud je to skutečně nezbytné. Je nutno zvážit úpravu dávky benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 (viz bod 4.5).

Toxicita vinkristinu

Současné podávání azolových antimykotik, včetně posakonazolu, s vinkristinem bylo spojeno s neurotoxicitou a jinými závažnými nežádoucími účinky včetně křečí, periferní neuropatie, syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a paralytického ileu. Azolová antimykotika včetně posakonazolu mají být u pacientů užívajících vinka alkaloidy včetně vinkristinu, podávána jen tehdy, když není možná alternativní antimykotická léčba (viz bod 4.5).

Toxicita venetoklaxu

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A, včetně posakonazolu, se substrátem CYP3A4 venetoklaxem, může zvýšit toxicitu venetoklaxu, včetně rizika syndromu nádorového rozpadu (*TLS-tumour lysis syndrome*) a neutropenie (viz body 4.3 a 4.5). Podrobné pokyny naleznete v SmPC venetoklaxu.

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

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

Plazmatická expozice

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

Gastrointestinální dysfunkce

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na posakonazol

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

Rifabutin

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

Efavirenz

Efavirenz (400 mg jednou denně) snižoval C_{max} a AUC posakonazolu o 45 %, respektive o 50 %. Současnému užívání posakonazolu a efavirenu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko.

Fosamprenavir

Kombinace fosamprenaviru s posakonazolem může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím posakonazolu. Je-li potřebné současné podávání, doporučuje se pečlivé sledování, zda nedochází k rozvoji mykotické infekce. Opakované podávání fosamprenaviru (700 mg dvakrát denně x 10 dnů) snižovalo C_{max} a AUC posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg denně 1. den, 200 mg dvakrát denně 2. den, následně 400 mg dvakrát denně x 8 dnů) o 21 %, respektive o 23 %. Účinek posakonazolu na hladiny fosamprenaviru, je-li fosamprenavir podáván s ritonavirem, není znám.

Fenytoin

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

Antagonisté H_2 receptorů a inhibitory protonové pumpy

Při současném podávání posakonazolu v tabletách s antacidy, antagonisty H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní účinky. Pokud se posakonazol v tabletách podává současně s antacidy, antagonisty H_2 -receptorů a inhibitory protonové pumpy, žádná úprava dávky posakonazolu v tabletách není potřeba.

Účinek posakonazolu na ostatní léčivé přípravky

Posakonazol je silný inhibitor CYP3A4. Podávání posakonazolu současně se substráty CYP3A4 může vést k výraznému zvýšení expozice těmito substráty CYP3A4, jak je dále ukázáno na příkladu vlivu na takrolimus, sirolimus, atazanavir a midazolam. Opatrnost je doporučována během současného podávání posakonazolu a substrátů CYP3A4 podávaných intravenózně a je možné, že bude zapotřebí dávku substrátu CYP3A4 snížit. Pokud je posakonazol užíván současně se substráty CYP3A4, které jsou podávány perorálně a u kterých může vzestup plazmatických koncentrací vést k nepřijatelným nežádoucím účinkům, mají být pozorně monitorovány plazmatické hladiny substrátu CYP3A4 a/nebo případné nežádoucí účinky a dávka má být upravena dle potřeby. Několik studií lékových interakcí bylo provedeno u zdravých dobrovolníků, u kterých dochází k vyšší expozici posakonazolu v porovnání s pacienty užívajícími stejnou dávku. Účinek posakonazolu na substráty CYP3A4 může být u pacientů o něco nižší než u zdravých dobrovolníků a bude zřejmě variabilní, vzhledem k rozdílné expozici posakonazolu u jednotlivých pacientů. Vliv současného podávání posakonazolu na plazmatické hladiny substrátů CYP3A4 také může být proměnlivý i u jednotlivého pacienta.

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

Současné podávání posakonazolu a terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, halofantrinu nebo chinidinu je kontraindikováno. Současné podání může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků vedoucím k prodloužení QTc intervalu a vzácně k výskytu torsades de pointes (viz bod 4.3).

Námelové alkaloidy

Posakonazol může zvyšovat plazmatické koncentrace námelových alkaloidů (ergotamin a dihydroergotamin), což může vést k ergotismu. Současné podávání posakonazolu a námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizované přes CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin a atorvastatin)

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

Vinka alkaloidy

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

Rifabutin

Posakonazol zvyšoval C_{max} a AUC rifabutinu o 31 %, respektive o 72 %. Současnému užívání posakonazolu a rifabutinu je třeba se vyhnout, pokud přínos pro pacienta nepřeváží riziko (viz také informace výše ohledně účinku rifabutinu na plazmatické hladiny posakonazolu). Pokud se tyto léčivé přípravky podávají současně, doporučuje se pečlivé sledování krevního obrazu a nežádoucích účinků spojených se zvýšenými hladinami rifabutinu (např. uveitida).

Sirolimus

Opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (400 mg dvakrát denně po dobu 16 dní) vedlo u zdravých subjektů v průměru k 6,7násobnému, respektive 8,9násobnému (rozpětí 3,1 až 17,5) zvýšení C_{max} a AUC sirolimu (2 mg jednorázové podání). Vliv posakonazolu na sirolimus u pacientů není známý, ale zřejmě bude variabilní vzhledem k rozdílné expozici pacientů posakonazolu. Současné podávání posakonazolu a sirolimu se nedoporučuje a je třeba se mu, je-li to možné, vyhnout. Pokud je společné podávání nevyhnutelné, je doporučeno výrazně snížit dávku sirolimu v okamžiku zahájení terapie posakonazolem a doporučuje se velmi častý monitoring minimální koncentrace sirolimu v krvi. Koncentrace sirolimu mají být měřeny při zahájení, během a při ukončení terapie posakonazolem a dávky sirolimu mají být příslušným způsobem upraveny. Je třeba mít na paměti, že se u sirolimu při současném podávání posakonazolu mění vztah mezi minimální koncentrací a AUC. Následkem toho mohou klesnout minimální koncentrace sirolimu, které by jinak byly v rámci obvyklého terapeutického rozmezí, na subterapeutickou úroveň. Proto se má u minimálních koncentrací docílit hodnot z horního úseku obvyklého terapeutického rozmezí a má se věnovat řádná pozornost klinickým známkám a příznakům, laboratorním parametrům, a i výsledkům biopsie tkání.

Cyklosporin

U pacientů po transplantaci srdce na stabilních dávkách cyklosporinu, zvyšuje posakonazol v perorální suspenzi v dávce 200 mg jednou denně koncentrace cyklosporinu, což vyžaduje snížení dávky cyklosporinu. V klinických studiích sledujících účinnost posakonazolu byly hlášeny případy zvýšených hladin cyklosporinu vedoucí k závažným nežádoucími účinkům včetně nefrotoxicity a jednomu fatálnímu případu leukoencefalopatie. Při zahájení léčby posakonazolem má být u pacientů, kteří jsou již léčeni cyklosporinem, dávka cyklosporinu snížena (např. na přibližně tři čtvrtiny současné dávky). Plazmatické hladiny cyklosporinu následně mají být během současného podávání obou přípravků, a i po skončení léčby posakonazolem pečlivě monitorovány a dávka cyklosporinu má být upravena podle potřeby.

Takrolimus

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

Inhibitory HIV proteázy

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

Midazolam a ostatní benzodiazepiny metabolizované na CYP3A4

Během studie na zdravých dobrovolnících zvyšoval posakonazol v perorální suspenzi (200 mg jednou denně po dobu 10 dní) expozici (AUC) intravenózně podanému midazolamu (0,05 mg/kg) o 83 %.

V jiné studii na zdravých dobrovolnících vedlo opakované podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg dvakrát denně po dobu 7 dní) v průměru k 1,3násobnému, respektive 4,6násobnému (rozpětí 1,7 až 6,4) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu (0,4 mg v jedné dávce); podávání posakonazolu v perorální suspenzi 400 mg dvakrát denně po dobu 7 dní vedlo k 1,6násobnému, respektive 6,2násobnému (rozpětí 1,6 až 7,6) zvýšení C_{max} a AUC intravenózně podaného midazolamu. Obě dávky posakonazolu zvyšovaly C_{max} a AUC perorálního midazolamu (2 mg v jedné perorální dávce) 2,2násobně, respektive 4,5násobně. Navíc vedlo podávání posakonazolu v perorální suspenzi (200 mg nebo 400 mg) k prodloužení průměrného konečného poločasu midazolamu z přibližně 3–4 hodin na 8–10 hodin během současného podávání. Vzhledem k riziku prodloužené sedace se doporučuje upravit dávku posakonazolu v případě, že je podáván současně s některým z benzodiazepinů metabolizovaných přes CYP3A4 (jako je midazolam, triazolam, alprazolam) (viz bod 4.4).

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

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

Digoxin

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

Deriváty sulfonylmočoviny

Koncentrace glukózy u některých zdravých dobrovolníků klesly, pokud byl glipizid podáván současně s posakonazolem. U diabetických pacientů se proto doporučuje sledování hladin glukózy.

All-trans-retinová kyselina (ATRA) nebo tretinoin

Jelikož je ATRA metabolizována jaterními enzymy CYP450, zejména CYP3A4, může současné podávání s posakonazolem, který je silným inhibitorem CYP3A4, vést ke zvýšené expozici tretinoinu, což vede ke zvýšené toxicitě (zejména hyperkalcemii). Sérové hladiny vápníku mají být sledovány a v případě potřeby má být zvážena vhodná úprava dávkování tretinoinu během léčby posakonazolem a během následujících dní po léčbě.

Venetoklax

Ve srovnání s venetoklaxem v dávce 400 mg podávaným samostatně, zvýšilo současné podávání

dávky 300 mg posakonazolu, silného inhibitoru CYP3A, s venetoklaxem v dávce 50 mg a 100 mg po dobu 7 dní u 12 pacientů C_{max} venetoklaxu na 1,6násobek resp. 1,9násobek a AUC na 1,9násobek resp. 2,4násobek (viz body 4.3 a 4.4).
Viz SmPC venetoklaxu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné informace o podávání posakonazolu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Posakonazol nesmí být užíván během těhotenství, pokud přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Posakonazol je vylučován do mateřského mléka laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vylučování posakonazolu do lidského mateřského mléka nebylo studováno. Při zahájení léčby posakonazolem je nutno kojení přerušit.

Fertilita

Posakonazol neovlivňoval fertilitu samců potkanů v dávkách až do 180 mg/kg (3,4násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,6násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u pacientů při dávkování 300 mg v tabletách). Nejsou k dispozici klinické zkušenosti hodnotící vliv posakonazolu na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti jsou odvozeny zejména ze studií provedených s perorální suspenzí. Bezpečnost posakonazolu v perorální suspenzi byla posuzována u > 2 400 pacientů a zdravých dobrovolníků zapojených do klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem, pyrexii a zvýšení bilirubinu.

Posakonazol v tabletách

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

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

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

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému Časté: Méně časté: Vzácné:	neutropenie trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopatie, infarkt sleziny hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie, krvácení
Poruchy imunitního systému Méně časté: Vzácné:	alergické reakce hypersenzitivní reakce
Endokrinní poruchy Vzácné:	insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi pseudoaldosteronismus
Poruchy metabolismu a výživy Časté: Méně časté:	porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu, hypokalemie, hypomagnesemie hyperglykemie, hypoglykemie
Psychiatrické poruchy Méně časté: Vzácné:	abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku psychotická porucha, deprese

Poruchy nervového systému Časté: Méně časté: Vzácné:	parestezie, závrať, ospalost, bolest hlavy, dysgeuzie křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie, synkopa
Poruchy oka Méně časté: Vzácné:	rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění diplopie, skotom
Poruchy ucha a labyrintu Vzácné:	porucha sluchu
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	syndrom dlouhého QT [§] , abnormální elektrokardiogram [§] , palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly, tachykardie torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie, kardipulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy Časté: Méně časté: Vzácné:	hypertenze hypotenze, vaskulitida plicní embolie, hluboká žilní trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté: Vzácné:	kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest, tachypnoe plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné:	nauzea zvracení, bolest břicha, průjem, dyspepsie, sucho v ústech, flatulence, zácpa, anorektální diskomfort pankreatitida, abdominální distenze, enteritida, epigastrický diskomfort, říhání, gastroesofageální refluxní choroba, otok úst gastrointestinální krvácení, ileus
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Méně časté: Vzácné:	nárůst hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení ALT, zvýšení AST, zvýšení bilirubinu, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení GGT) hepatocelulární poškození, hepatitida, žloutenka, hepatomegalie, cholestáza, jaterní toxicita, abnormální jaterní funkce jaterní selhání, cholestatická hepatitida, hepatosplenomegalie, citlivost jater, asterixis
Poruchy kůže a podkožní tkáň Časté: Méně časté: Vzácné:	vyrážka, svědění ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie Stevensův-Johnsonův syndrom, vesikulární vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Méně časté:	bolest zad, bolest v šíji, muskuloskeletální bolest, bolest v končetinách

Poruchy ledvin a močových cest Méně časté: Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený sérový kreatinin renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu Méně časté: Vzácné:	menstruační poruchy bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté: Méně časté: Vzácné:	pyrexie (horečka), astenie, únava otok, bolest, zimnice, malátnost, diskomfort v oblasti hrudníku, léková intolerance, pocit neklidu, zánět sliznic otok jazyka, otok obličeje
Vyšetření Méně časté:	změněné hladiny léku, pokles hladiny fosforu v krvi, abnormální rentgenový snímek hrudníku

* Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u perorální suspenze, enterosolventních tablet a koncentrátu pro infuzní roztok.

§ Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy jater a žlučových cest

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

S předávkováním posakonazolem v tabletách nejsou žádné zkušenosti.

Pacienti, kteří během klinických studií užívali posakonazol v perorální suspenzi v dávkách až 1 600 mg/den, nepozorovali žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny pacienty užívajícími nižší dávky. Náhodné předávkování bylo zaznamenáno u jednoho pacienta, který užíval posakonazol v perorální suspenzi v dávce 1 200 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů. Zkoušející nezaznamenal žádné nežádoucí účinky.

Posakonazol není odstraňován hemodialýzou. V případě předávkování posakonazolem není k dispozici speciální léčba. Je možné zvážit podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, Triazol a deriváty

tetrazolu, ATC kód: J02AC04.

Mechanismus účinku

Posakonazol inhibuje enzym lanosterol-14 α -demetylázu (CYP51), která katalyzuje nezbytný krok v biosyntéze ergosterolu.

Mikrobiologie

Posakonazol má *in vitro* prokázanou účinnost proti následujícím mikroorganismům: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* a druhy z rodu *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*. Mikrobiologická data naznačují, že posakonazol by měl působit proti rodům *Rhizomucor*, *Mucor* a *Rhizopus*; těchto dat však není tolik, aby bylo možné posoudit účinnost posakonazolu vůči těmto patogenům.

Jsou dostupné následující *in vitro* údaje, ale jejich klinický význam není znám. V surveillance studii s > 3 000 klinickými izoláty plísní z let 2010-2018 vykazovalo 90 % hub jiných než *Aspergillus* následující minimální inhibiční koncentrace (MIC – minimum inhibitory concentration) *in vitro*: 2 mg/l pro *Mucorales* spp (n=81); 2 mg/l pro *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65); 0,5 mg/l pro *Exophiala dermatitidis* (n=15) a 1 mg/l pro *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Rezistence

Byly popsány klinické izoláty se sníženou citlivostí k posakonazolu. Hlavní mechanismus rezistence je získaná substituce na cílovém proteinu, CYP51.

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) pro druhy *Aspergillus*

Epidemiologické hraniční hodnoty (ECOFF) posakonazolu rozlišující divoké typy od izolovaných se získanou rezistencí byly získány metodikou EUCAST:

Hodnoty ECOFF získané metodikou EUCAST:

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

V současné době nejsou k dispozici dostatečná data ke stanovení klinických hraničních hodnot pro druhy *Aspergillus*. Hodnoty ECOFF nejsou shodné s klinickými hraničními hodnotami.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC stanovené metodikou EUCAST pro posakonazol [citlivé (S); rezistentní (R)]:

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

Ke stanovení klinických hraničních hodnot pro další druhy rodu *Candida* nejsou v současné době dostatečné údaje.

Kombinace s ostatními antimykotiky

Použití kombinované antimykotické léčby by nemělo snížit účinnost ani posakonazolu, ani jiné léčby; nicméně v současné době neexistují klinické důkazy pro to, že kombinovaná terapie přinese přídavný prospěch pro pacienta.

Klinické zkušenosti

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

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

Pacienti byli léčeni posakonazolem (n=288) ve formě koncentráту pro infuzní roztok nebo tablet podávaným v dávce 300 mg denně (dvakrát denně 1. den). Pacienti ve skupině s komparátorem byli léčeni vorikonazolem (n=287) podávaným i.v. v dávce 6 mg/kg dvakrát denně 1. den, následované 4 mg/kg dvakrát denně nebo perorálně v dávce 300 mg dvakrát denně 1. den, následované 200 mg dvakrát denně. Medián doby trvání léčby byl 67 dní (posakonazol) a 64 dní (vorikonazol).

V populaci podle léčebného záměru (ITT – *intent-to-treat*) (všichni jedinci, kteří dostali alespoň jednu dávku hodnoceného léčiva) dostávalo 288 pacientů posakonazol a 287 pacientů dostávalo vorikonazol. Úplná analýza souboru populace (FAS – *full analysis set*) je podskupinou všech subjektů v rámci ITT populace, která byla klasifikována nezávislým rozhodnutím jako s prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou: 163 subjektů s posakonazolem a 171 subjektů s vorikonazolem. Mortalita ze všech příčin a celková klinická odpověď v těchto dvou populacích je uvedena v tabulce 3 resp. 4.

Tabulka 3. Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: mortalita ze všech příčin ve 42. dni a 84. dni v populacích ITT a FAS

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

* Upravený léčebný rozdíl na základě metody podle Miettina a Nurminena stratifikované podle randomizačního faktoru (riziko mortality/nepříznivého výsledku) s použitím Cochran-Mantel-Haenszelovy metody vážení.

Tabulka 4. Studie 1 léčby invazivní aspergilózy posakonazolem: celková klinická odpověď v 6. a 12. týdnu u FAS populace

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

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

Souhrn interpolační studie posakonazolu v tabletách

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

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

Série farmakokinetických vzorků byly odebrány první den a v ustáleném stavu 8. den u všech subjektů Části 1 a u části subjektů Části 2. Navíc bylo během několika dní během ustáleného stavu před další dávkou odebráno několik farmakokinetických vzorků (C_{min}) od větší populace subjektů. Na základě průměrných koncentrací C_{min} bylo možno vypočítat predikovanou průměrnou koncentraci (C_{av}) pro 186 subjektů, který se podávala dávka 300 mg. Farmakokinetická analýza C_{av} u pacientů zjistila, že 81 % subjektů léčených dávkou 300 mg jednou denně dosáhlo predikované C_{av} v ustáleném stavu mezi 500 a 2500 ng/ml. Jeden subjekt (<1 %) měl predikovanou C_{av} pod 500 ng/mL a 19 % subjektů mělo predikovanou C_{av} nad 2500 ng/ml. Subjekty dosáhly střední hodnoty predikované C_{av} v ustáleném stavu 1970 ng/ml.

V tabulce 3 se uvádí srovnání expozice (C_{av}) po podání posakonazolu v tabletách a posakonazolu v perorální suspenzi v terapeutických dávkách u pacientů zobrazené formou analýzy kvartilů. Expozice po podání tablet jsou obecně vyšší, než expozice po podání posakonazolu v perorální suspenzi, nicméně se překrývají.

Tabulka 5. Analýzy kvartilů C_{av} u pivotních studií na pacientech s posakonazolem v tabletách a perorální suspenzi

	Posakonazol v tabletách	Posakonazol v perorální suspenzi
--	-------------------------	----------------------------------

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

Shrnutí studií s posakonazolem v perorální suspenzi

Invazivní aspergilóza

Účinnost posakonazolu v suspenzi v dávce 800 mg/den v rozdělených dávkách byla hodnocena v nesrovnávací studii záchranné terapie (Studie 0041) u invazivní aspergilózy pacientů s infekcí refrakterní k amfotericinu B (včetně lipozomální formy) nebo itrakonazolu nebo u pacientů, kteří tyto léčivé přípravky netolerovali. Klinické výsledky byly srovnány s externí kontrolní skupinou vytvořenou retrospektivní analýzou zdravotnických záznamů. Externí kontrolní skupina zahrnovala 86 pacientů léčených dostupnou terapií (jak je uvedeno výše) převážně ve stejnou dobu a na stejných místech jako pacienti léčení posakonazolem. Většina těchto případů aspergilózy byla považována za refrakterní k předchozí léčbě jak v posakonazolové skupině (88 %), tak v externí kontrolní skupině (79 %).

Jak ukazuje tabulka 6, úspěšná odpověď (celkové nebo částečné vyléčení) byla pozorována na konci léčby u 42 % pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s 26 % v externí skupině. Nicméně nejednalo se o prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii, proto je třeba všechna srovnání s externí skupinou vnímat s opatrností.

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

	Posakonazol v perorální suspenzi	Externí kontrolní skupina
Celková odpověď	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Úspěch dle druhu Všechny mykologicky potvrzené		
<i>Aspergillus</i> spp. ²	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

² Zahrnuje další méně běžné druhy nebo neznámé druhy

Druhy rodu Fusarium

Jedenáct z 24 pacientů, kteří měli prokázanou nebo předpokládanou fusariózu, bylo úspěšně

léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 124 dní (medián), maximum bylo 212 dní. Mezi osmnácti pacienty, kteří netolerovali léčbu nebo měli infekce rezistentní k amfotericinu B či itraconazolu, bylo sedm pacientů označeno jako respondéři.

Chromoblastomykóza/Mycetom

Devět z 11 pacientů bylo úspěšně léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v rozdělených dávkách 800 mg/den po dobu 268 dní (medián), maximum bylo 377 dní. Pět z těchto pacientů mělo chromoblastomykózu způsobenou *Fonsecaea pedrosoi* a 4 měli mycetom, většinou způsobený druhem rodu *Madurella*.

Kokcidioidomykóza

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

Profylaxe invazivních mykotických infekcí (IMI) (Studie 316 a 1899)

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

Studie 316 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávací posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) s flukonazolem ve formě tobolek (400 mg jednou denně) u alogenních HSCT příjemců s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Primárním cílovým parametrem účinnosti byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI po 16 týdnech po randomizaci potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI během léčebného období (od první dávky do poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku + 7 dní). Většina (377/600, [63 %]) pacientů trpěla na počátku studie 2. nebo 3. stupněm akutní GVHD nebo chronickou extenzivní formou GVHD, (195/600, [32,5 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 80 dní v případě posakonazolu a 77 dní v případě flukonazolu.

Studie 1899 byla randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená studie porovnávací posakonazol v perorální suspenzi (200 mg třikrát denně) se suspenzí flukonazolu (400 mg jednou denně) nebo s perorálním roztokem itraconazolu (200 mg dvakrát denně) u pacientů s neutropenií léčených cytotoxickou chemoterapií pro akutní myelogenní leukemii nebo myelodysplastický syndrom. Primárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI v průběhu léčebného období potvrzených prostřednictvím nezávislého, zaslepeného, externího expertního diagnostického procesu. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla incidence prokázaných/pravděpodobných IMI 100 dní po randomizaci. Nově diagnostikované případy akutní myeloidní leukemie byly nejčastějším primárním onemocněním (435/602, [72 %]). Průměrná doba trvání léčby činila 29 dní v případě posakonazolu a 25 dní v případě flukonazolu/itraconazolu.

Aspergilóza byla u obou studií preventivního podání nejčastější akutní infekcí. V tabulce 5 a 6 jsou shrnuty výsledky obou studií. Incidence nově propuknuvších aspergilových infekcí byla nižší u pacientů léčených posakonazolem ve srovnání s pacienty v kontrolní skupině.

Tabulka 7. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol perorální suspenze	Kontrolní skupina ^a	P-hodnota
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI			

Léčebné období^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
Pevně stanovené období^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčivého přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčení

Tabulka 8. Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

Studie	Posakonazol v perorální supenzi	Kontrolní skupina^a
Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou aspergilózou		
Léčebné období^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Pevně stanovené období^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do podání poslední dávky + 7 dní; ve Studii 316 se jednalo o období od podání první dávky do podání poslední dávky léčebného přípravku + 7 dní.

c: Ve Studii 1899 se jednalo o období od randomizace do 100. dne po randomizaci; ve Studii 316 se jednalo o období od referenčního dne do 111. dne po referenčním dnu.

d: Všichni randomizovaní

e: Všichni léčení

V rámci Studie 1899 byla mortalita (ať už z jakékoliv příčiny) u léčby posakonazolem výrazně nižší (POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048). Na základě Kaplan-Meierova odhadu byla pravděpodobnost přežití do 100. dne po randomizaci výrazně vyšší u pacientů léčených posakonazolem; tento pozitivní efekt na přežití byl prokázán jak v případě, že byly posuzovány všechny příčiny úmrtí (P=0,0354), tak v případě posuzování pouze úmrtí v důsledku IMI (P=0,0209).

V rámci studie 316 byla celková mortalita srovnatelná (POS, 25 %; FLU, 28 %); nicméně podíl úmrtí v důsledku IMI byl významně nižší u skupiny POS (4/301) v porovnání se skupinou FLU (12/299; P= 0,0413).

Pediatrická populace

Ohledně posakonazolu v tabletách jsou u pediatrické populace k dispozici omezené zkušenosti.

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

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

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

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hodnocení elektrokardiogramů (EKG)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivému přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickými výsledky. Kritický poměr u subjektů s aspergilózou byl přibližně 200. Je obzvláště důležité pokusit se zajistit, aby se u pacientů infikovaných aspergilem dosáhlo maximálních plazmatických hladin (ohledně doporučených dávkovacích režimů viz body 4.2 a 5.2).

Absorpce

Posakonazol v tabletách se absorbuje s mediánem T_{max} 4 až 5 hodin a po jednorázovém i opakovaném podání až do dávky 300 mg vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce.

Po jednorázovém podání 300 mg posakonazolu v tabletách zdravým dobrovolníkům po požití jídla s vysokým obsahem tuku byly AUC_{0-72} hodin a C_{max} v porovnání s podáním nalačno vyšší (51 % pro AUC_{0-72} hodin a 16 % pro C_{max}). Na základě populačního farmakokinetického modelu je C_{av} posakonazolu zvýšena o 20 % při podávání s jídlem v porovnání s podáváním nalačno.

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

Posakonazol nemá žádné významné cirkulující metabolity a není pravděpodobné, že by jeho

koncentrace byla ovlivňována inhibitory enzymů CYP450. Většina cirkulujících metabolitů jsou glukuronidové konjugáty posakonazolu, bylo pozorováno jen malé množství oxidativních metabolitů (zprostředkovaných CYP450). Metabolity vylučované močí a stolicí představují přibližně 17 % podané radioaktivně značené dávky.

Eliminace

Posakonazol se po podání v tabletách pomalu eliminuje s průměrným poločasem ($t_{1/2}$) 29 hodin (rozmezí 26 až 31 hodin) a průměrnou zdánlivou clearance v rozmezí od 7,5 do 11 litrů za hodinu. Po podání ^{14}C posakonazolu byla radioaktivita koncentrována především ve stolici (77 % radioaktivně označené dávky), kde hlavní složkou byla mateřská látka (66 % radioaktivně označené dávky).

Renální clearance je vedlejší eliminační cestou, s 14 % radioaktivně značené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně značené dávky je mateřská látka). Plazmatických koncentrací v ustáleném stavu se při 300mg dávce dosáhne 6. dne (podávána jednou denně po nasycovací dávce dvakrát denně 1. den).

Farmakokinetika u zvláštních populací

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

Tabulka 9. Populační predikovaný medián (10. percentil, 90. percentil) plazmatických koncentrací posakonazolu v ustáleném stavu u pacientů po podávání posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nebo tablet v dávce 300 mg denně (dvakrát denně v 1. den)

Režim	Populace	C_{av} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)
Tablety (nalačno)	Profylaxe	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2 400)
	Léčba invazivní aspergilózy	1 780 (879; 3 540)	1 490 (663; 3 230)
Koncentrát pro infuzní roztok	Profylaxe	1 890 (1 100; 3 150)	1 500 (745; 2 660)
	Léčba invazivní aspergilózy	2 240 (1 230; 4 160)	1,780 (874; 3 620)

Populační farmakokinetická analýza posakonazolu u pacientů naznačuje, že rasa, pohlaví, porucha funkce ledvin a onemocnění (profylaxe nebo léčba) nemají žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku posakonazolu.

Děti (< 18 let)

S posakonazolem v tabletách jsou u pediatrické populace omezené zkušenosti (n=3). Farmakokinetika posakonazolu byla u pediatrických pacientů hodnocena v perorální suspenzi.

Po podání 800 mg posakonazolu v perorální suspenzi denně v rozdělených dávkách při léčbě invazivních mykotických infekcí, byla průměrná nejnižší plazmatická koncentrace u 12 pacientů ve věku 8–17 let (776 ng/ml) podobná koncentracím u 194 pacientů ve věku 18–64 let (817 ng/ml). Pro pacienty mladší 8 let nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data. Obdobně byla ve studiích preventivního podávání průměrná koncentrace posakonazolu (C_{av}) v ustáleném stavu u deseti dospívajících (ve věku 13–17 let) srovnatelná s C_{av} u dospělých (≥ 18 let).

Pohlaví

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je u mužů i žen srovnatelná.

Starší pacienti

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

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s věkem. C_{av} posakonazolu je obecně srovnatelná u mladších a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let), avšak C_{av} je zvýšená o 11 % u velmi starých pacientů (≥ 80 let). Proto je doporučeno pozorně sledovat velmi staré pacienty (≥ 80 let) pro výskyt nežádoucích účinků.

Farmakokinetika posakonazolu v tabletách je srovnatelná u mladých a starších pacientů (ve věku ≥ 65 let).

Rozdíly farmakokinetiky na základě věku nejsou považované za klinicky relevantní, proto není vyžadována úprava dávky.

Rasa

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

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

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. C_{av} je u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg snižena o 25 % a u pacientů < 50 kg zvýšená o 19 %. Proto se u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg navrhuje pečlivé sledování kvůli propuknutí mykotických infekcí.

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

vzhledem k riziku vyšší plazmatické expozice.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Neuronální fosfolipidóza se objevila u psů, kterým byl podáván posakonazol po dobu ≥ 3 měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u lidí při podávání terapeutické dávky.

Tento náález nebyl pozorován u opic při podávání po dobu jednoho roku. Ve dvanácti-měsíční studii neurotoxicity na psech a opicích nebyly pozorovány žádné účinky na funkce centrálních nebo periferních nervových systémů při expozicích vyšších, než jsou dosahované terapeuticky. Ve 2leté studii na potkanech byla pozorována plicní fosfolipidóza vedoucí k dilataci a obstrukci alveolů. Tyto nálezy neznamenaají nutně potenciál k funkčním změnám u lidí.

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

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

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

V neklinické studii s intravenózním podáním posakonazolu velmi mladým psům (dávky podávány od věku 2 až 8 týdnů) byl u ošetřovaných zvířat v porovnání s kontrolními zvířaty pozorován vzestup incidence zvětšení mozkových komor. V následujícím 5měsíčním období bez léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci zvětšení mozkových komor mezi kontrolními a ošetřovanými zvířaty. U psů s tímto nálezem nebyly žádné neurologické, behaviorální ani vývojové abnormality, přičemž podobné zjištění ohledně mozku nebylo při podávání perorálního posakonazolu mladým psům (4 dny až 9 měsíců věku) nebo při intravenózním podávání posakonazolu mladým psům (10 až 23 týdnů věku) pozorováno. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1
Triethyl-citrát (E 1505)
Xylitol (E 967)
Hyprolosa (E 463)
Propyl-gallát (E 310)
Mikrokrytalická celuloza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Třívrstvý (PVC/PE/PVdC) bílý neprůhledný hliníkový blistr nebo perforovaný jednodávkový blistr v krabičkách po 24 nebo 96 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. července 2019

Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
KYPR

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
ŠPANĚLSKO

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
NIZOZEMSKO

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
MALTA

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, POLSKO

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURy)**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti

farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Posaconazole Accord 100 mg enterosolventní tablety
posaconazolium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tableta obsahuje posaconazolium 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

24 enterosolventních tablet
96 enterosolventních tablet

24 x 1 enterosolventní tableta
96 x 1 enterosolventní tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Perorální suspenze a tablety posakonazolu nejsou zaměnitelné.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Posaconazole Accord 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Posaconazole Accord 100 mg enterosolventní tablety
posaconazolium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Posaconazole Accord 100 mg enterosolventní tablety

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Posaconazole Accord 100 mg enterosolventní tablety posaconazolium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Posaconazole Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Posaconazole Accord užívat
3. Jak se přípravek Posaconazole Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Posaconazole Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Posaconazole Accord a k čemu se používá

Přípravek Posaconazole Accord obsahuje léčivou látku nazývanou posakonazol. Patří do skupiny léků zvaných „antimykotika“. Používá se k prevenci a léčbě mnoha různých plísňových infekcí.

Tento lék účinkuje tak, že usmrcuje nebo zastavuje růst některých typů plísní, které mohou způsobovat infekce.

Přípravek Posaconazole Accord lze použít u dospělých k léčbě plísňových infekcí způsobených plísněmi z rodu *Aspergillus*.

Přípravek Posaconazole Accord lze použít u dospělých a dětí ve věku od 2 let, které váží více než 40 kg, k léčbě následujících typů plísňových infekcí:

- infekce způsobené plísněmi rodu *Aspergillus*, které se nezlepšily během léčby antimykotickými přípravky amfotericin B nebo itraconazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky přerušena;
- infekce způsobené plísněmi rodu *Fusarium*, které se nezlepšily během léčby amfotericinem B, nebo pokud musela být léčba amfotericinem B přerušena;
- infekce způsobené plísněmi, které způsobují nemoci známé jako chromoblastomykóza a mycetom, které se nezlepšily během léčby itraconazolem, nebo pokud musela být léčba itraconazolem přerušena;
- infekce způsobené plísněmi zvanými *Coccidioides*, které se nezlepšily během léčby jedním nebo více z následujících přípravků: amfotericin B, itraconazol nebo flukonazol, nebo pokud musela být léčba těmito přípravky přerušena.

Tento lék je také možné používat k prevenci plísňových infekcí u dospělých pacientů a dětí ve věku od 2 let, které váží více než 40 kg, u nichž je vysoké riziko rozvoje plísňových infekcí, jako jsou:

- pacienti, kteří mají oslabený imunitní systém v důsledku chemoterapie akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastického syndromu (MDS)

- pacienti, kteří užívají vysokodávkovou imunosupresivní léčbu po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek

Posaconazole Accord užívat

Neužívejte přípravek Posaconazole Accord:

- jestliže jste alergický(á) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, chinidin, jakékoli léky obsahující námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, nebo statiny, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin.
- jestliže jste právě začali užívat venetoklax nebo se vaše dávka venetoklaxu pomalu zvyšuje z důvodu léčby chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Posaconazole Accord neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete přípravek Posaconazole Accord užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Přečtěte si níže kapitulu „Další léčivé přípravky a přípravek Posaconazole Accord“, kde najdete informace o dalších lécích, které se mohou s přípravkem Posaconazole Accord vzájemně ovlivňovat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Posaconazole Accord se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiné antimykotikum, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol nebo vorikonazol.
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby tímto léčivým přípravkem provádět krevní testy.
- se u Vás objeví těžký průjem nebo zvracení, neboť tyto stavy mohou omezit účinnost tohoto léčivého přípravku.
- jestliže máte abnormální záznam srdečního rytmu (EKG), který ukazuje na problém zvaný dlouhý QTc interval.
- máte slabost srdečního svalu nebo srdeční selhání.
- máte velmi pomalý tep.
- trpíte poruchami srdečního rytmu.
- máte jakékoliv potíže s hladinou draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- užíváte vinkristin, vinblastin a další „vinka alkaloidy“ (léky používané k léčbě rakoviny).
- užíváte venetoklax (lék používaný k léčbě rakoviny).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Posaconazole Accord užívat, na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Posaconazole Accord vyvine těžký průjem nebo zvracení (nevolnost), ihned se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, protože to může zabránit správnému fungování léku. Více informací je uvedeno v bodě 4.

Děti

Přípravek Posaconazole Accord nemá být podáván dětem mladším 2 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Posaconazole Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Posaconazole Accord neužívejte, pokud užíváte některý z následujících léků:

- terfenadin (používá se k léčbě alergií)
- astemizol (používá se k léčbě alergií)
- cisaprid (používá se k léčbě žaludečních problémů)
- pimozid (používá se k léčbě příznaků Touretteova syndromu a duševních nemocí)
- halofantrin (používá se k léčbě malárie)
- chinidin (používá se k léčbě abnormálních srdečních rytmů).

Přípravek Posaconazole Accord může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k velmi závažným změnám srdečního rytmu.

- všechny léky, které obsahují námelové alkaloidy, jako je ergotamin nebo dihydroergotamin, které se používají k léčbě migrén. Přípravek Posaconazole Accord může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k závažnému zhoršení prokrvení prstů na ruce nebo nohy a vést k jejich poškození.
- statin, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin, které se používají k léčbě vysokého cholesterolu.
- venetoklax, při použití na začátku léčby určitého typu rakoviny, chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek Posaconazole Accord neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete tento lék užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky

Pročtete si výše uvedený seznam léciv, která se během doby, kdy užíváte přípravek Posaconazole Accord, nesmí užívat. Vedle těchto výše uvedených léciv existují další léciva, která s sebou nesou riziko vzniku problémů se srdečním rytmem, které se při užívání s přípravkem Posaconazole Accord může zvýšit. Ujistěte se prosím, že jste svému lékaři řekl(a) o všech lécích, které užíváte (na lékařský předpis nebo volně prodejných).

Některé léky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Posaconazole Accord tím, že zvýší množství přípravku Posaconazole Accord v krvi.

Následující léky mohou oslabit účinnost přípravku Posaconazole Accord snížením jeho množství v krvi:

- rifabutin a rifampicin (užívány k léčbě některých infekcí). Pokud již užíváte rifabutin, bude potřeba sledovat Váš krevní obraz a výskyt některých z možných nežádoucích účinků rifabutinu.
- fenytoin,
- karbamazepin, fenobarbital nebo primidon (užívány k léčbě a prevenci záchvatů křečí).
- efavirenz a fosamprenavir, které jsou užívány k léčbě infekce HIV.

Přípravek Posaconazole Accord může případně zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léků zvýšením množství těchto léků v krvi. Tyto léky zahrnují:

- vinkristin, vinblastin a ostatní vinka alkaloidy (užívány k léčbě rakoviny)
- venetoklax (užívaný k léčbě rakoviny)
- cyklosporin (užívaný během transplantací nebo po nich)
- takrolimus a sirolimus (užívány během transplantací nebo po nich)
- rifabutin (užívaný k léčbě některých infekcí)

- léky užívané k léčbě HIV zvané inhibitory proteázy (zahrnující lopinavir a atazanavir, které jsou podávány s ritonavirem)
- midazolam, triazolam, alprazolam nebo další benzodiazepiny (užívány jako sedativa nebo ke snížení napětí svalů)
- díltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin nebo další blokátory vápníkových kanálů (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku)
- digoxin (užívaný k léčbě srdečního selhání)
- glipizid nebo další deriváty sulfonylmočoviny (užívány k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi)
- all-trans-retinová kyselina (ATRA), nazývaná také tretinoin (užívaná k léčbě některých typů rakoviny krve).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), obraťte se předtím, než začnete přípravek Posaconazole Accord užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Posaconazole Accord užívat.

Neužívejte přípravek Posaconazole Accord během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař. Pokud jste žena v plodném věku, používejte během léčby přípravkem Posaconazole Accord účinnou antikoncepci. Pokud během léčby přípravkem Posaconazole Accord otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

Během léčby přípravkem Posaconazole Accord nekojte. To proto, že malá množství mohou přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Posaconazole Accord můžete pociťovat závrať, ospalost nebo mít rozmazané vidění, což může mít vliv na Vaši schopnost řídit nebo používat nástroje či obsluhovat stroje. Pokud k tomu dojde, neříd'te ani nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje a obraťte se na svého lékaře.

Posaconazole Accord obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Posaconazole Accord užívá

Nezaměňujte přípravek Posaconazole Accord tablety a Posaconazole Accord perorální suspenze bez předchozí porady s lékařem nebo lékárníkem, protože to může mít za následek nedostatečnou účinnost nebo zvýšené riziko nežádoucích účinků.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

Obvyklá dávka je 300 mg (tři 100mg tablety) dvakrát denně první den, poté 300 mg (tři 100mg tablety) jednou denně.

Trvání léčby může záviset na typu infekce, kterou máte, a Váš lékař jej může individuálně upravit. Dávku ani léčebný režim si bez porady s lékařem sám/sama neupravujte.

Jak se přípravek užívá

- Tabletu polkněte vcelku a zapijte ji douškem vody.
- Tabletu nedrťte, nekousejte, nelámejte ani nerozpouštějte.
- Tablety lze užívat bez ohledu na jídlo.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Posaconazole Accord, než jste měl(a)

Pokud se myslíte, že jste užil(a) více přípravku Posaconazole Accord, než jste měl(a), kontaktujte ihned lékaře nebo jděte do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Posaconazole Accord

- Pokud jste vynechal(a) dávku, užijte ji ihned poté, co si vzpomenete.
- Pokud však již téměř nastala doba pro další dávku, vynechejte zapomenutou dávku a vraťte se k obvyklému schématu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Neprodleně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – můžete potřebovat bezodkladnou lékařskou péči:

- pocit na zvracení nebo zvracení, průjem
- známky jaterních potíží – zahrnují zežloutnutí kůže nebo očního bělma, neobvykle tmavou moč nebo světlou stolicí, pocit na zvracení bez zjevné příčiny, žaludeční problémy, ztrátu chuti k jídlu nebo neobvyklou únavu nebo slabost, zvýšení jaterních enzymů prokázané krevními testy
- alergická reakce

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků:

Časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 10 osob

- změna hladin solí v krvi, prokázaná v krevních testech – příznaky zahrnují pocit zmatenosti nebo slabosti
- abnormální pocity na kůži, jako je necitlivost, brnění, svědění, mravenčení, píchání nebo pálení
- bolest hlavy
- nízké hladiny draslíku – prokázané krevními testy
- nízké hladiny hořčíku – prokázané krevními testy
- vysoký krevní tlak
- ztráta chuti k jídlu, bolest žaludku nebo podrážděný žaludek, plynatost, sucho v ústech, poruchy vnímání chutí
- pálení žáhy (pálivý pocit v hrudníku stoupající do hrdla)
- nízké počty „neutrofilů“, což je typ bílých krvinek (neutropenie) – to může zvýšit pravděpodobnost vzniku infekcí a prokáže se krevními testy
- horečka

- pocit slabosti, závratí, únavy nebo ospalosti
- vyrážka
- svědění
- zácpa
- nepříjemný pocit v konečníku

Méně časté: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- anemie – příznaky zahrnují bolesti hlavy, pocit únavy nebo závrať, dušnost nebo bledost a nízkou hladinu hemoglobinu prokázanou krevními testy
- nízké počty krevních destiček (trombocytopenie) prokázané krevními testy – což může vést ke krvácení
- nízké počty „leukocytů“, což je typ bílých krvinek (leukopenie), prokázané krevními testy – což může vést k větší náchylnosti k infekcím
- vysoké počty „eosinofilů“, což je typ bílých krvinek (eosinofilie) – k tomu může dojít, pokud máte zánět
- zánět cév
- problémy se srdečním rytmem
- záchvaty (křeče)
- poškození nervů (neuropatie)
- abnormální srdeční rytmus – prokáže se na elektrokardiogramu (EKG), bušení srdce, pomalý nebo zrychlený tep, vysoký nebo nízký krevní tlak
- nízký krevní tlak
- zánět slinivky břišní (pankreatitida) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- narušení přísunu kyslíku do sleziny (infarkt sleziny) – což může vyvolat silnou bolest břicha
- závažné problémy s ledvinami – příznaky zahrnují větší nebo menší výdej moči, jinou barvu moči, než je obvyklé
- vysoké hladiny kreatininu v krvi – prokážou se krevními testy
- kašel, škytavka
- krvácení z nosu
- silné, ostré bolesti na hrudi při nádechu (pleuritická bolest)
- otok lymfatických uzlin (lymfadenopatie)
- snížený pocit citlivosti, zvláště na kůži
- třes
- vysoké nebo nízké hladiny cukru v krvi
- rozmazané vidění, citlivost na světlo
- vypadávání vlasů (alopecie)
- tvorba vředů v dutině ústní
- zimnice, celkový pocit nepohody
- bolest, bolest zad nebo v šíji, bolest v pažích nebo nohou
- zadržování vody (edém)
- menstruační problémy (abnormální poševní krvácení)
- nespavost (insomnie)
- úplná nebo částečná neschopnost řeči
- otok úst
- abnormální sny nebo potíže se spánkem
- problémy s koordinací pohybů nebo rovnováhou
- zánět sliznic
- pocit ucpaného nosu
- ztížené dýchání
- pocit nepohody na hrudi
- pocit nadýmání
- mírný až silný pocit na zvracení, zvracení, křeče a průjem, obvykle vyvolané virem, bolest břicha

- říhání
- pocit neklidu

Vzácné: následující nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- zápal plic – příznaky zahrnují pocit dušnosti a tvorbu zabarveného hlenu
- vysoký krevní tlak v plicních cévách (plicní hypertenze), to může vyvolat závažné poškození plic a srdce
- krevní problémy, jako je neobvyklá srážlivost krve nebo prodloužené krvácení
- těžké alergické reakce, včetně rozsáhlé vyrážky s tvorbou puchýřů a olupování kůže
- duševní problémy, jako je slyšení hlasů nebo vidění věcí, které neexistují
- mdloby
- problémy s myšlením nebo mluvením, trhavé pohyby, zvláště rukou, které nemůžete ovládat
- mrtvice – příznaky zahrnují bolest, slabost, necitlivost nebo brnění v končetinách
- vznik slepé nebo tmavé skvrny v zorném poli
- srdeční selhání nebo infarkt myokardu, které mohou vést k zástavě srdce a úmrtí, problémy se srdečním rytmem s náhlým úmrtím
- krevní sraženiny v nohou (hluboká žilní trombóza) – příznaky zahrnují intenzivní bolest nebo otok nohou
- krevní sraženiny v plicích (plicní embolie) – příznaky zahrnují pocit dušnosti nebo bolest při dýchání
- krvácení do žaludku nebo střev – příznaky zahrnují zvracení krve nebo krev ve stolici
- blokáda střev (intestinální obstrukce), zvláště v „ileu“ (části tenkého střeva). Tato blokáda zabrání průchodu střevního obsahu do nižších částí střeva – příznaky zahrnují pocit nadýmání, zvracení, těžkou zácpu, ztrátu chuti k jídlu a křeče
- „hemolyticko-uremický syndrom“ při rozpadu červených krvinek (hemolýza), k čemuž může dojít spolu se selháním ledvin nebo bez něj
- „pancytopenie“, což je nízký počet všech krvinek (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), prokáže se krevními testy
- velké purpurové skvrny na kůži (trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje nebo jazyka
- deprese
- dvojitě vidění
- bolest prsů
- nesprávná funkce nadledvin – což může vyvolat slabost, únavu, ztrátu chuti k jídlu, změny barvy kůže
- nesprávná funkce hypofýzy – což může vyvolat nízké krevní hladiny některých hormonů, které mají vliv na funkci mužských nebo ženských pohlavních orgánů
- potíže se sluchem
- pseudoaldosteronismus, který se projevuje vysokým krevním tlakem a nízkou hladinou draslíku (prokázáno krevním testem)

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- někteří pacienti po užití přípravku Posaconazole Accord rovněž hlásili pocit zmatenosti

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto

přípravku.

5. Jak přípravek Posaconazole Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru nebo krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Posaconazole Accord obsahuje

Léčivou látkou přípravku Posaconazole Accord je posaconazolium. Jedna tableta obsahuje posaconazolium 100 mg.

Pomocnými látkami jsou: Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1 : 1, triethyl-citrát (E1505), xylitol (E967), hypolosa (E463), propyl-gallát (E310), mikrokrytalická celulóza (E460), koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-stearyl-fumarát, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek (E553b), žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Posaconazole Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Posaconazole Accord enterosolventní tablety jsou žluté potahované tablety tvaru tobolky dlouhé přibližně 17,5 mm a široké 6,7 mm, na jedné straně s vyraženým "100P" a hladké na druhé straně, balené v blistrech nebo perforovaném jednodávkovém blistru v krabičkách po 24 nebo 96 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona, Španělsko

Výrobce

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Kypr

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Španělsko

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.