

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorální suspenze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje posaconazolium 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá až téměř bílá volně tekoucí suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Posaconazole AHCL ve formě perorální suspenze je indikován k použití při léčbě následujících mykotických infekcí u dospělých (viz bod 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;
- Orofaryngeální kandidóza: léčba první volby u pacientů, kteří mají závažné onemocnění, a u imunokompromitovaných pacientů, u nichž se předpokládá špatná odezva na lokální léčbu.

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

Přípravek Posaconazole AHCL perorální suspenze je také indikován jako prevence invazivních mykotických infekcí u následujících pacientů:

- Pacienti dostávající remisi indukující chemoterapii pro akutní myelogení 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.

## 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 posakonazolem ve formě tablet a přípravkem Posaconazole AHCL perorální suspenze

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

#### Dávkování

Posakonazol je rovněž k dispozici jako 100mg enterosolventní tablety a 300mg koncentrát pro infuzní roztok. Posakonazol ve formě tablet je preferovanou lékovou formou k optimalizaci plazmatických koncentrací a obecně poskytuje vyšší plazmatické expozice léčivu než posakonazole ve formě perorální suspenze.

Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1.** Doporučené dávkování podle jednotlivých indikací

<b>Indikace</b>	<b>Dávkování a délka léčby</b> (Viz bod 5.2)
Refrakterní invazivní mykotické infekce (IMI)/pacienti s IMI s nesnášenlivostí léčby 1. linie	200 mg (5 ml) čtyřikrát denně. Pacienti, kteří tolerují jídlo nebo potravinový doplněk, mohou užívat 400 mg (10 ml) dvakrát denně během jídla či konzumace potravinového doplňku nebo ihned poté. Délka léčby má být založena na závažnosti primárního onemocnění, rychlosti úpravy imunosuprese a klinické odpovědi.
Orofaryngeální kandidóza	Úvodní nasycovací dávka 200 mg (5 ml) jednou denně první den, následně 100 mg (2,5 ml) jednou denně po dobu 13 dní. Ke zvýšení absorpce při perorálním podání, a tím k zajištění dostatečné expozice se má Posaconazole AHCL vždy podávat během jídla či konzumace potravinového doplňku (u pacientů, kteří nejsou schopni potravu přijímat) nebo ihned poté.
Prevence invazivních mykotických infekcí	200 mg (5 ml) třikrát denně. K usnadnění absorpce při perorálním podání, a tím k zajištění dostatečné expozice se má Posaconazole AHCL vždy podávat během jídla či konzumace potravinového doplňku (u pacientů, kteří nejsou schopni potravu přijímat) nebo ihned poté. Délka léčby závisí na rychlosti úpravy neutropenie nebo imunosuprese. U pacientů s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem má preventivní léčba přípravkem Posaconazole AHCL začít několik dní před očekávaným rozvojem neutropenie a má pokračovat ještě 7 dní poté, co počet neutrofilů vzroste nad 500 buněk v mm <sup>3</sup> .

#### 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 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupná data jsou uvedena v bodech 5.1 a 5.2, ale žádné doporučení pro dávkování nelze stanovit.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Perorální suspenzi je třeba před použitím pečlivě protřepat. Lahvičky, ve kterých lze pozorovat viditelné usazeniny, se mají minimálně 10 vteřin usilovně protřepávat.

Na trhu jsou dostupné další přípravky obsahující posakonazol pro použití v primární léčbě invazivní aspergilózy.

### **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 přípravku Posaconazole AHCL 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, se má být zvážet 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 inhibítor 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 dechu 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 tam, kde 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), efavirenz a cimetidin

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).

### 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 přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze. Pacienti s malabsorpcí glukózy-galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml suspenze, 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*

Plazmatické koncentrace posakonazolu ( $C_{max}$  a AUC) byly sníženy o 39 %, pokud byl posakonazol podáván současně s cimetidinem (400 mg dvakrát denně), díky snížené absorpci, pravděpodobně v důsledku poklesu kyselé žaludeční sekrece. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání posakonazolu s antagonisty  $H_2$  receptorů. Podobně podávání 400 mg posakonazolu s esomeprazolem (40 mg denně) v porovnání s dávkou 400 mg posakonazolu samotného snížilo průměrnou  $C_{max}$  a AUC o 46 %, respektive o 32 %. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání posakonazolu s inhibitory protonové pumpy.

#### *Jídlo*

Absorpce posakonazolu se významně zvyšuje s jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

### 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 nepříjemným 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 se také může mezi jednotlivými pacienty lišit, pokud není posakonazol podáván standardizovaným způsobem spolu s jídlem, vzhledem k známému výraznému vlivu potravy na expozici posakonazolu (viz bod 5.2).

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, 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 nežádoucím 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 časté monitorování 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 vedoucích k závažným nežádoucím 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 prolongované 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 přerušení 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 inhibitory 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 (1,7násobek plazmatických koncentrací v ustáleném stavu u zdravých dobrovolníků při dávkování 400 mg dvakrát denně) nebo samic potkanů v dávce až do 45 mg/kg (2,2násobek hladin jako v režimu 400 mg dvakrát denně). 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

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.

### 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

<p><b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>  <b>Časté:</b>    <b>Méně časté:</b>    <b>Vzácné:</b></p>	<p>neutropenie  trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie,    lymfadenopatie, infarkt sleziny  hemolyticko-uremický syndrom, trombotická    trombocytopenická purpura, pancytopenie, koagulopatie,  krvácení</p>
<p><b>Poruchy imunitního systému</b>  <b>Méně časté:</b>  <b>Vzácné:</b></p>	<p>alergické reakce  hypersenzitivní reakce</p>
<p><b>Endokrinní poruchy</b>  <b>Vzácné:</b></p>	<p>insuficience nadledvin, pokles hladin gonadotropinu v krvi  pseudoaldosteronismus</p>
<p><b>Poruchy metabolismu a výživy</b>  <b>Časté:</b>    <b>Méně časté:</b></p>	<p>porucha rovnováhy elektrolytů, anorexie, snížení chuti k jídlu,  hypokalemie, hypomagnesemie    hyperglykemie, hypoglykemie</p>
<p><b>Psychiatrické poruchy</b>  <b>Méně časté:</b>    <b>Vzácné:</b></p>	<p>abnormální sny, stavy zmatenosti, poruchy spánku    psychotická porucha, deprese</p>
<p><b>Poruchy nervového systému</b>  <b>Časté:</b>    <b>Méně časté:</b>    <b>Vzácné:</b></p>	<p>parestezie, závrať, ospalost, bolest hlavy, dysgeuzie    křeče, neuropatie, hypestezie, tremor, afázie, insomnie    cerebrovaskulární příhoda, encefalopatie, periferní neuropatie,  synkopa</p>
<p><b>Poruchy oka</b>  <b>Méně časté:</b>  <b>Vzácné:</b></p>	<p>rozmazané vidění, fotofobie, snížení ostrosti vidění  diplopie, skotom</p>
<p><b>Poruchy ucha a labyrintu</b>  <b>Vzácné:</b></p>	<p>porucha sluchu</p>
<p><b>Srdeční poruchy</b>  <b>Méně časté:</b>    <b>Vzácné:</b></p>	<p>syndrom dlouhého QT<sup>§</sup>, abnormální elektrokardiogram<sup>§</sup>,  palpitace, bradykardie, supraventrikulární extrasystoly,  tachykardie    torsade de pointes, náhlé úmrtí, komorová tachykardie,  kardipulmonální zástava, srdeční selhání, infarkt myokardu</p>
<p><b>Cévní poruchy</b>  <b>Časté:</b>  <b>Méně časté:</b>  <b>Vzácné:</b></p>	<p>hypertenze  hypotenze, vaskulitida  plicní embolie, hluboká žilní trombóza</p>
<p><b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>  <b>Méně časté:</b>    <b>Vzácné:</b></p>	<p>kašel, epistaxe, škytavka, nazální kongesce, pleuritická bolest,  tachypnoe  plicní hypertenze, intersticiální pneumonie, pneumonitida</p>

<b>Gastrointestinální poruchy</b> 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
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b> Časté:  Méně časté:  Vzácné:	zvýšení 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
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b> Časté:  Méně časté:  Vzácné:	vyrážka, svědění  ulcerace v dutině ústní, alopecie, dermatitida, erytém, petechie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b> Méně časté:	bolest zad, bolest v šiji, muskuloskeletální bolest, bolest v končetinách
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b> Méně časté:  Vzácné:	akutní renální selhání, renální selhání, zvýšený sérový kreatinin  renální tubulární acidóza, intersticiální nefritida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b> Méně časté:  Vzácné:	menstruační poruchy  bolest prsů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> 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
<b>Vyšetření</b> 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 přínosů 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**

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 $\alpha$ -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 surveillanci 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*: 1 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 ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S ≤0,06 mg/l, R >0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S ≤0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

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.

#### Farmakokinetické / farmakodynamické vztahy

Byla pozorována korelace mezi celkovou expozicí léčivého přípravku dělenou MIC (AUC/MIC) a klinickým výsledkem. Kritický poměr pro subjekty s infekcí *Aspergillum* byl okolo 200. Je obzvláště důležité snažit se zajistit, aby u pacientů s infekcí *Aspergillum* byly dosaženy maximální plazmatické hladiny (viz body 4.2 a 5.2 pro doporučené dávkovací režimy a účinek potavy na absorpci).

#### Klinické zkušenosti

##### 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 3, úspěšná odpověď<sup>1</sup> (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 3.** 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 <sup>1</sup>	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Úspěch dle rodu</b>		
Vše mykologicky potvrzeno <i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	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 %)

<sup>1</sup> Zahrnuje další méně běžné kmeny nebo neznámé kmeny

### *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*.

### *Kokcidiodomykóza*

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.

### *Léčba pacientů s orofaryngeální kandidózou (OFK) citlivou na azoly*

Randomizovaná, ze strany hodnotitele zaslepená, kontrolovaná studie byla provedena u HIV infikovaných pacientů s orofaryngeální kandidózou citlivou na léčbu azoly (u většiny pacientů byla při zařazení do studie diagnostikována *C. albicans*). Primárním ukazatelem účinnosti léčby byla klinická úspěšnost (definovaná jako vyléčení nebo zlepšení stavu) po 14 dnech léčby. Pacienti byli léčeni perorální suspenzí posakonazolu nebo flukonazolu (u obou, posakonazolu i flukonazolu, bylo podávání následující: 100 mg dvakrát denně 1. den a následně 100 mg jednou denně po dobu 13 dní).

Klinická odpověď na léčbu ve výše uvedené studii je uvedena v následující tabulce 4. Prokázalo se, že léčba posakonazolem nebyla horší než léčba flukonazolem, pokud jde o klinickou úspěšnost hodnocenou jak ve 14. den léčby, tak po 4 týdnech od jejího skončení.

**Tabulka 4.** Klinická úspěšnost u pacientů s orofaryngeální kandidózou

Cílový parametr	Posakonazol	Flukonazol
Klinická úspěšnost 14. den léčby	91,7 % (155/169)	92,5 % (148/160)
Klinická úspěšnost 4 týdny po skončení léčby	68,5 % (98/143)	61,8 % (84/136)

Klinická úspěšnost byla definovaná jako počet případů, u kterých došlo ke klinické odpovědi (vyléčení nebo zlepšení stavu) dělený celkovým počtem analyzovatelných případů.

### *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, dvojité zaslepená studie porovnávající 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 porovnávající 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/itakonazolu.

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 5.** Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí.

Studie	Posakonazol v perorální suspenzi	Kontrolní skupina <sup>a</sup>	P-hodnota
<b>Podíl (%) pacientů s prokázanou/pravděpodobnou IMI</b>			
<b>Léčebné období<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>Pevně stanovené období<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: 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 6.** Výsledky klinických studií profylaxe invazivních mykotických infekcí

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

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

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

b: 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

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

Šestnáct pacientů ve věku 8–17 let bylo v rámci studie léčeno posakonazolem v perorální suspenzi v dávce 800 mg/denně pro invazivní mykotickou infekci (Studie 0041). Na základě dostupných údajů získaných u 16 z těchto pediatrických pacientů se zdá být bezpečnostní profil srovnatelný s pacienty ve věku  $\geq 18$  let.

Dále bylo léčeno dvanáct pacientů ve věku 13–17 let posakonazolem v perorální suspenzi v dávce 600 mg denně v rámci profylaxe IMI (Studie 316 a 1899). Bezpečnostní profil u těchto pacientů  $< 18$  let se zdá být srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Na základě farmakokinetických dat u 10 z těchto pediatrických pacientů lze konstatovat, že farmakokinetický profil je srovnatelný s pacienty ve věku  $\geq 18$  let. Ve studii (Studie 03579) se 136 pediatrickými pacienty s neutropenií ve věku 11 měsíců – 17 let léčenými posakonazolem ve formě perorální suspenze v dávkách až 18 mg/kg/den rozdělených do 3denních dávek dosáhlo předem specifikovaného cíle [průměrná koncentrace ( $C_{av}$ ) 7. den léčby mezi 500 ng/ml – 2 500 ng/ml] přibližně 50 % pacientů (viz bod 5.2).

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla stanovena.

#### 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**

#### Absorpce

Posakonazol je absorbován s mediánem  $t_{max}$  3 hodiny (u pacientů přijímajících potravu). Farmakokinetika posakonazolu je lineární po podání jednotlivé a opakované dávky až do 800 mg, užití s jídlem s vysokým obsahem tuku. Při podávání denních dávek vyšších než 800 mg denně pacientům a zdravým dobrovolníkům nebyl pozorován žádný další vzestup expozice léku. Nalačno byl vzestup AUC menší než proporcionální po dávce vyšší než 200 mg. U zdravých dobrovolníků ve stavu nalačno zvyšovalo rozdělení celkové denní dávky (800 mg) na 200 mg čtyřikrát denně expozici posakonazolu 2,6-krát ve srovnání s podáním 400 mg dvakrát denně.

#### Vliv potravy na perorální absorpci u zdravých dobrovolníků

Absorpce posakonazolu se ve srovnání s podáváním před jídlem významně zvyšovala, pokud se posakonazol 400 mg (denně) podával během jídla s vysokým obsahem tuků (~50 gramů tuku) nebo bezprostředně po takovém jídle, přičemž  $C_{max}$  a AUC se zvyšovaly o přibližně 330 %, respektive o 360 %. AUC posakonazolu je 4krát vyšší, pokud se lék podává s jídlem obsahujícím hodně tuku (~50 gramů tuku), a zhruba 2,6-krát vyšší, pokud se podává během netučných jídel nebo při konzumaci potravinových doplňků (14 gramů tuku), ve srovnání oproti podávání nalačno (viz body 4.2 a 4.5).

#### Distribuce

Posakonazol je pomalu vstřebáván a pomalu eliminován, s velkým zdánlivým distribučním objemem (1 774 litrů) a je vysoce vázaný na proteiny ( $> 98$  %), především 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 je pomalu eliminován s průměrným poločasem ( $t_{1/2}$ ) 35 hodin (rozsah od 20 do 66 hodin). Po podání  $^{14}\text{C}$  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 označené dávky vyloučené močí (< 0,2 % radioaktivně označené dávky je mateřská látka). Při opakovaném podávání je ustálený stav dosažen po 7 až 10 dnech.

## Farmakokinetika u zvláštních populací

### *Děti (< 18 let)*

Po podání 800 mg posakonazolu 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). 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 ( $\geq 18$  let). Ve studii se 136 pediatrickými pacienty s neutropenií ve věku 11 měsíců – 17 let léčenými posakonazolem ve formě perorální suspenze v dávkách až 18 mg/kg/den rozdělených do 3 denních dávek dosáhlo předem specifikovaného cíle ( $C_{av}$  7. den léčby mezi 500 ng/ml – 2 500 ng/ml) přibližně 50 % pacientů.

Obecně měly expozice tendenci být vyšší u starších pacientů (7 až < 18 let), než u mladších pacientů (2 až < 7 let).

### *Pohlaví*

Farmakokinetika posakonazolu je u mužů i žen srovnatelná.

### *Starší pacienti*

Byl pozorován vzestup  $C_{max}$  (26 %) a AUC (29 %) u starších subjektů (24 subjektů  $\geq 65$  let věku) v porovnání s mladšími subjekty (24 subjektů 18–45 let věku). Nicméně v rámci klinických studií účinnosti bylo zjištěno, že bezpečnostní profil posakonazolu je u mladých a starších pacientů srovnatelný.

### *Rasa*

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 černochů a bělochů byl podobný.

### *Tělesná hmotnost*

Populační farmakokinetický model posakonazolu ve formě koncentráту pro infuzní roztok a tablet naznačuje, že clearance posakonazolu souvisí s tělesnou hmotností. U pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg je  $C_{av}$  snížena o 25 % a u pacientů < 50 kg je  $C_{av}$  zvýšena 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 m<sup>2</sup>) 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 m<sup>2</sup>) 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.

### *Porucha funkce jater*

Po jednorázové dávce 400 mg posakonazolu v perorální suspenzi podané perorálně pacientům s mírnou (třídy A dle Child-Pugha), střední (třídy B dle Child-Pugha) nebo závažnou (třídy 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.

### 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  $\geq 3$  měsíce při nižší systémové expozici, než byla expozice dosahovaná u lidí při podávání terapeutické dávky. Tento nálezy 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 4,6krát 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 1,4krát 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 1,4krát vyšší (potkani) a 4,6 krát 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.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-hydroxystearát

Dihydrát natrium-citrátu

Monohydrát kyseliny citronové

Simetikonová emulze (obsahující dimetikon, polysorbát 65, methylcelulosu, silikagel, makrogol-stearát, kyselinu sorbovou (E200), kyselinu benzoovou (E210) a kyselinu sírovou (E513))

Xanthanová klovatina (E415)

Natrium-benzoát (E211)

Tekutá glukóza

Glycerol (E422)

Oxid titaničitý (E171)

Umělé jahodové aroma (obsahující propylenglykol)

Čištěná voda

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po prvním otevření obalu: 30 dní

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Primární obal se skládá z lahvičky z hnědého skla (typ III) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem znemožňujícím nedovolenou manipulaci. Naplněná a uzavřená lahvička je uložena v krabici spolu s odměrnou polystyrenovou lžičkou (2,5 ml a 5 ml) určenou k dávkování a podávání suspenze.

#### **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, 6a planta, Barcelona,  
08039 Barcelona, Španělsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/19/1380/001

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. července 2019

### **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

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

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus ut 6.  
Budapest, 1045,  
MAĎARSKO

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**

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 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**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorální suspenze  
posaconazolium

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje posaconazolium 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje glukózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Perorální suspenze

105 ml

Odměrná lžička

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před použitím dobře protřepat.

Perorální podání.

**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

Zlikvidujte za 30 dní po otevření.

Datum otevření: \_\_\_\_\_



**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/1/19/1380/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Posaconazole AHCL

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorální suspenze  
posaconazolium

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden ml obsahuje posaconazolium 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje glukózu.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Perorální suspenze

105 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Před použitím dobře protřepat.  
Perorální podání.

**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**

**8. POUŽITELNOST**

EXP  
Zlikvidujte za 30 dní po otevření.

**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.

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/19/1380/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Posaconazole AHCL 40 mg/ml perorální suspenze 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 AHCL a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Posaconazole AHCL užívat
3. Jak se přípravek Posaconazole AHCL užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Posaconazole AHCL uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Posaconazole AHCL a k čemu se používá

Posaconazole AHCL 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 AHCL lze použít u dospělých k léčbě následujících typů plísňových infekcí, pokud jiná antimykotika nezabírala nebo pokud jste je musel(a) přestat užívat:

- 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;
- infekce v oblasti úst nebo hrdla (známé také jako „moučnivka“) způsobené kvasinkami zvanými *Candida*, které doposud nebyly léčeny.

Tento lék je také možné používat k prevenci plísňových infekcí u dospělých pacientů, 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 AHCL užívat

### Neužívejte přípravek Posaconazole AHCL

- jestliže jste alergický(á) na posakonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid, 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 AHCL neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete přípravek Posaconazole AHCL užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

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

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Posaconazole AHCL se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže jste někdy měl(a) alergickou reakci na jiné antimykotikum, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol nebo vorikonazol.
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry. Může být nutné u Vás během léčby tímto léčivým přípravkem provádět krevní testy.
- jestliže 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.
- jestliže máte slabost srdečního svalu nebo srdeční selhání.
- jestliže máte velmi pomalý tep.
- jestliže trpíte poruchami srdečního rytmu.
- jestliže máte jakékoliv potíže s hladinou draslíku, hořčíku nebo vápníku v krvi.
- jestliže užíváte vinkristin, vinblastin a další „vinka alkaloidy“ (léky používané k léčbě rakoviny).
- Jestliže 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 AHCL užívat, na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

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

### Děti

Přípravek Posaconazole AHCL se nesmí používat u dětí a dospívajících (ve věku 17 let a mladších).

### Další léčivé přípravky a přípravek Posaconazole AHCL

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

### Přípravek Posaconazole AHCL 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)
- pimoqid (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 AHCL 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 AHCL může zvyšovat množství těchto léků v krvi, což může vést k závažnému zhoršení prokrvení prstů na ruku nebo nohou 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 AHCL neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se předtím, než začnete tento lék užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

#### Další léčivé přípravky

Pročtěte si výše uvedený seznam léčiv, která se nesmí užívat současně s přípravkem Posaconazole AHCL. Vedle těchto výše uvedených léčiv existují další léčiva, která s sebou nesou riziko vzniku problémů se srdečním rytmem, které se při užívání s přípravkem Posaconazole AHCL 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 AHCL tím, že zvýší množství přípravku Posaconazole AHCL v krvi.

Následující léky mohou oslabit účinnost přípravku Posaconazole AHCL 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.
- některé léky užívané k léčbě nebo prevenci záchvatů křečí, jako jsou fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo primidon.
- efavirenz a fosamprenavir, které jsou užívány k léčbě infekce HIV.
- léky užívané ke snížení kyselosti žaludku, jako jsou cimetidin a ranitidin nebo omeprazol a podobné léky ze skupiny takzvaných inhibitorů protonové pumpy.

Přípravek Posaconazole AHCL 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)
- diltiazem, 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 AHCL užívat, na svého lékaře nebo lékárníka.

#### **Přípravek Posaconazole AHCL s jídlem a pitím**

Kdykoli je to možné, posakonazol má být užíván během jídla či konzumace nutričního nápoje nebo hned poté (viz bod 3 „Jak se Posaconazole AHCL užívá“), aby se zlepšilo jeho vstřebávání. Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu alkoholu na posakonazol.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Posaconazole AHCL užívat. Neužívejte přípravek Posaconazole AHCL během těhotenství, pokud Vám tak výslovně neřekne Váš lékař.

Pokud jste žena v plodném věku, používejte během léčby přípravkem Posaconazole AHCL účinnou antikoncepci. Pokud během léčby přípravkem Posaconazole AHCL otěhotníte, kontaktujte ihned svého lékaře.

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

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Během užívání přípravku Posaconazole AHCL 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, neříďte ani nepoužívejte žádné nástroje ani neobsluhujte stroje a obraťte se na svého lékaře.

### **Přípravek Posaconazole AHCL obsahuje glukózu**

Posaconazole AHCL obsahuje přibližně 1,75 g glukózy v 5 ml suspenze. Neměl(a) byste tento lék užívat, pokud trpíte nemocí zvanou glukózová-galaktózová malabsorpce, a pokud potřebujete z nějakého důvodu sledovat svůj denní příjem cukru, měl(a) byste toto množství vzít do úvahy.

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

## **3. Jak se přípravek Posaconazole AHCL užívá**

Nezaměňujte užívání tablet posakonazolu a perorální suspenze posakonazolu bez předchozí rady 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. Lékař bude sledovat Vaši odpověď a stav, aby stanovil, jak dlouho je třeba přípravek Posaconazole AHCL užívat a zda je třeba upravit denní dávku.

Tabulka níže ukazuje doporučenou dávku a délku léčby, která závisí na typu infekce, kterou máte, a může být pro Vás individuálně upravena lékařem. Neupravujte si sami svoji dávku, ani neměňte léčebný režim, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Kdykoli je to možné, užívejte posakonazol během jídla či konzumace nutričního nápoje nebo ihned poté.

<b>Indikace</b>	<b>Doporučená dávka a délka léčby</b>
Léčba refrakterních (vůči jiné léčbě rezistentních) plísňových infekcí ( <i>invazivní aspergilóza, fusarióza, chromoblastomykóza/mycetom, kokcidiodomykóza</i> )	Doporučená dávka je 200 mg (jedna lžička po 5 ml) užívaná čtyřikrát denně. Nebo, jestliže Vám to lékař doporučí, můžete užívat 400 mg (dvě lžičky po 5 ml) dvakrát denně za předpokladu, že jste schopen/schopna obě dávky užívat během jídla či konzumace nutričního nápoje nebo ihned poté.
První léčba moučnivky - tj. kvasinkové infekce dutiny ústní a hltanu	První den léčby užíjte jedenkrát 200 mg (jedna lžička po 5 ml). Po prvním dni užívejte 100 mg (2,5 ml) jedenkrát denně.
Prevence závažných plísňových infekcí	Užívejte 200 mg (jedna lžička po 5 ml) třikrát denně.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Posaconazole AHCL, než jste měl(a)**

Pokud se obáváte, že jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo jiného zdravotnického odborníka.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Posaconazole AHCL**



Pokud jste vynechal(a) dávku, užijte ji ihned poté, co si vzpomenete, a potom pokračujte jako předtím. Nicméně pokud je již téměř doba pro Vaši další dávku, užijte Vaši dávku až v tomto předepsaném čase. 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, nadýmání, sucho v ústech, změny vnímání chutí
- pálení žáhy (pálivý pocit na hrudi stoupající do krku)
- nízké počty „neutrofilů“, což jsou bílé krvinky (neutropenie) – což 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 plicích 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 krevních buněk (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček), prokáže se krevními testy
- velké purpurové skvrny na kůži (trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje nebo jazyka
- deprese
- dvojité 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
- 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 AHCL rovněž hlásili pocit zmatenosti.

Někteří pacienti po užití přípravku Posaconazole AHCL rovněž hlásili pocit zmatenosti, četnost tohoto nežádoucího účinku není známa.

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 AHCL uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Pokud Vám více než 30 dní po prvním otevření zbývá v lahvi suspenze, dále ji již neužívejte. Prosím, vraťte lahev s veškerým zbývajícím množstvím suspenze svému lékárníkovi.
- 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 AHCL obsahuje**

Léčivou látkou je posaconazolium. Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje posaconazolium 40 miligramů.

Pomocnými látkami v suspenzi jsou glyceromakrogol-hydroxystearát, dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, simetikonová emulze (obsahující dimetikon, polysorbát 65, methylcelulosu, silikagel, makrogol-stearát, kyselinu sorbovou (E200), kyselinu benzoovou (E210) a kyselinu sírovou (E513)), xanthanová klovatina (E415), natrium-benzoát (E211), tekutá glukóza, oxid titaničitý (E171), umělé jahodové aroma (obsahující propylenglykol) a čištěná voda.

**Jak přípravek Posaconazole AHCL vypadá a co obsahuje toto balení**

Posaconazole AHCL je bílá až téměř bílá volně tekoucí suspenze, balená v lahvičce z hnědého skla. Ke každé lahvičce je přiložena odměrná lžička pro odměření 2,5ml a 5ml dávek perorální suspenze.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

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

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus ut 6.  
Budapest, 1045,  
Maďarsko

**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>.