

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Posakonazol AHCL 40 mg/ml peroralna suspenzija

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg posakonazola.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

bela do belkasta dobro tekoča suspenzija

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Posakonazol AHCL peroralna suspenzija je indicirano za zdravljenje naslednjih glivnih okužb pri odraslih (glejte poglavje 5.1):

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

Odpornost na zdravilo je opredeljena kot napredovanje okužbe ali brez izboljšanja po najmanj 7-dnevnem predhodnem zdravljenju s terapevtskimi odmerki učinkovitega antimikotičnega zdravila.

Zdravilo Posakonazol AHCL peroralna suspenzija je indicirano tudi za profilakso invazivnih glivnih okužb pri:

- bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo za doseganje remisije akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS) in pri katerih se zato pričakuje dolgotrajnejša nevtropenija ter imajo veliko tveganje za invazivne glivne okužbe,
- prejemnikih presajenih hematopoetskih matičnih celic (HSCT), ki zaradi preprečevanja reakcije presadka proti gostitelju prejemajo visokoodmerno imunosupresivno zdravljenje in pri katerih obstaja veliko tveganje za invazivne glivne okužbe.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

### Medsebojna nezamenljivost tablet posakonazola in Posakonazol AHCL peroralne suspenzije

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

#### Odmerjanje

Posakonazol je na voljo tudi v obliki 100-miligramskih gastrorezistentnih tablet in 300-miligramskega koncentrata za raztopino za infundiranje. Posakonazol v obliki tablet je primernejša oblika za optimiziranje plazemske koncentracije in na splošno zagotavlja večjo plazemsko izpostavljenost zdravilu kot peroralna suspenzija posakonazola.

Priporočeno odmerjanje je podano v Preglednici 1.

#### **Preglednica 1.** Priporočeno odmerjanje glede na indikacijo

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic*

Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko posakonazola ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

Majhno število podatkov o vplivu okvare jeter (vključno s kronično boleznijo jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh) na farmakokinetiko posakonazola kaže na povečanje plazemske izpostavljenosti temu zdravilu v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vendar ne nakazuje, da bi bilo treba prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočljiva je previdnost zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti.

#### *Pediatrična populacija*

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

#### Način uporabe

za peroralno uporabo

Peroralno suspenzijo je treba pred uporabo dobro pretresti. Stekleničke, v katerih je vidna usedlina, je treba najmanj 10 sekund močno stresati.

Druge formulacije, ki vsebujejo posakonazol, so na voljo na trgu za uporabo pri primarnem zdravljenju invazivne aspergiloze.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, halofantrinom ali kinidinom, ker lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, kar pa lahko povzroči podaljšanje intervala QTc in redko tudi *torsades de pointes* (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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

Sočasna uporaba med uvedbo zdravljenja in v obdobju titracije odmerka venetoklaksa pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (CLL - *Chronic Lymphocytic Leukaemia*) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivost

O navzkrižni občutljivosti med posakonazolom in drugimi azolskimi antimikotiki ni podatkov. Pri predpisovanju zdravila posakonazola bolnikom, preobčutljivim na druge azole, je potrebna previdnost.

#### Jetrna toksičnost

Med zdravljenjem s posakonazolom so poročali o učinkih na jetra (npr. blago do zmerno zvišanje ALT, AST, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina in/ali klinični hepatitis). Zvišane vrednosti testov delovanja jeter so bile običajno reverzibilne po prenehanju zdravljenja, v nekaterih primerih pa so se normalizirale že brez prekinitve zdravljenja. O hujših učinkih na jetra s smrtnim izidom so poročali redko.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba posakonazol uporabljati previdno, ker je kliničnih izkušenj malo in ker obstaja možnost, da je koncentracija posakonazola v plazmi pri teh bolnikih višja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Spremljanje delovanja jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti na začetku zdravljenja s posakonazolom in med zdravljenjem z njim. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s posakonazolom pojavijo nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba rutinsko spremljati glede nastanka hujše poškodbe jeter. Spremljanje bolnika mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja jeter (še posebej jetrne teste in določanje bilirubina). Če klinični znaki in simptomi kažejo na razvoj jetrne bolezni, je treba po potrebi prekiniti zdravljenje s posakonazolom.

### Podaljšanje intervala QTc

Nekateri azoli so povezani s podaljšanjem intervala QTc. Posakonazola se ne sme uporabljati skupaj z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in za katere je znano, da podaljšajo interval QTc (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Posakonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih z bolezenskimi stanji, ki povečajo nagnjenost k motnjam srčnega ritma, kot so:

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

Bolnika je treba spremljati, da bi ugotovili morebitne motnje ravnovesja elektrolitov, zlasti motnje koncentracije kalija, magnezija ali kalcija, in jih po potrebi odpraviti pred ali med zdravljenjem s posakonazolom.

### Medsebojno delovanje zdravil

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

### Midazolam in drugi benzodiazepini

Zaradi tveganja pojava dolgotrajne sedacije in morebitne depresije dihanja lahko sočasna uporaba posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnavlja s CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) pride v poštev le, če je brez dvoma potrebna. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

### Toksičnost venetoklaksa

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

### Toksičnost vinkristina

Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z nevrotoksičnostjo in drugimi resnimi neželenimi učinki, vključno z epileptičnimi napadi, periferno nevropatijo, sindromom neustreznega izločanja antidiuretskega hormona in paralitičnim ileusom. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

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

Koncentracija posakonazola se lahko med kombinirano uporabo s temi zdravili bistveno zmanjša. Zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi s posakonazolom, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Motnje v delovanju prebavil

Za bolnike s hudimi motnjami v delovanju prebavil (npr. s hudo drisko) je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov. Bolnike, ki imajo hudo drisko ali bruhanje, je treba skrbno spremljati glede prebijajočih (*breakthrough*) glivnih okužb.

#### Pomožne snovi

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 5 ml suspenzije, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili**

#### Vplivi drugih zdravil na posakonazol

Posakonazol se presnovi z glukuronidacijo UDP (encimi 2. faze) in je *in vitro* substrat iztoka s p-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko zaviralci (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) ali induktorji (npr. rifampicin, rifabutin, določeni antikonvulzivi, itd.) teh poti izločanja povečajo ali zmanjšajo koncentracije posakonazola v plazmi.

#### *Rifabutin*

Rifabutin (300 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  (največjo plazemsko koncentracijo) posakonazola na 57 %, AUC posakonazola (površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa) pa na 51 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina ter podobnih induktorjev (npr. rifampicina) se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje. Glede vpliva posakonazola na koncentracije rifabutina v plazmi glejte tudi spodaj.

#### *Efavirenz*

Efavirenz (400 mg enkrat na dan) je zmanjšal  $C_{max}$  posakonazola za 45 %, njegovo AUC pa za 50 %. Sočasni uporabi posakonazola in efavirenza se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje.

#### *Fosamprenavir*

Sočasna uporaba fosamprenavirja in posakonazola lahko zmanjša koncentracijo posakonazola v plazmi. Če je potrebna sočasna uporaba, je bolnike priporočljivo skrbno spremljati glede prebijajočih glivnih okužb. Pri uporabi ponavljajočih se odmerkov fosamprenavirja (700 mg dvakrat na dan 10 dni) sta se  $C_{max}$  in AUC posakonazola v obliki peroralne suspenzije (200 mg enkrat na dan prvi dan, 200 mg dvakrat na dan drugi dan, nato 400 mg dvakrat na dan 8 dni) zmanjšali za 21 % oz. 23 %. Vpliv posakonazola na koncentracijo fosamprenavirja v primeru uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem ni znan.

#### *Fenitoin*

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

### *Antagonisti receptorjev H<sub>2</sub> in zaviralci protonске črpalke*

Med sočasno uporabo posakonazola s cimetidinom (400 mg dvakrat na dan), so se plazemske koncentracije posakonazola ( $C_{\max}$  in AUC) znižale za 39 % zaradi zmanjšane absorpcije verjetno zaradi zmanjšane nastajanja želodčne kisline. Sočasni uporabi posakonazola in antagonistov receptorjev H<sub>2</sub> se je treba izogibati, če je le mogoče.

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

### *Hrana*

Absorpcija posakonazola se bistveno poveča s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Vplivi posakonazola na druga zdravila

Posakonazol je močan zaviralec CYP3A4. Sočasna uporaba posakonazola in substratov CYP3A4 lahko zelo poveča izpostavljenost tem substratom, kot kažejo spodaj opisani učinki na takrolimus, sirolimus, atazanavir in midazolam. Med sočasno uporabo posakonazola in intravensko danih substratov CYP3A4 je potrebna previdnost in po potrebi zmanjšanje odmerka substrata CYP3A4. Med sočasno uporabo posakonazola in peroralnih substratov CYP3A4, pri katerih lahko povečanje plazemske koncentracije spremljajo nesprejemljivi neželeni učinki, je treba skrbno spremljati plazemske koncentracije substrata CYP3A4 in/ali neželene učinke in po potrebi prilagoditi odmerke zdravila. Pri zdravih prostovoljcih je bilo opravljenih več študij medsebojnega delovanja posakonazola z drugimi zdravili, pri katerih je bila izpostavljenost posakonazolu večja kot pri bolnikih, ki so prejeli enak odmerek. Učinek posakonazola na substrate CYP3A4 je lahko pri bolnikih nekoliko manjši kot pri zdravih prostovoljcih in mogoče je pričakovati, da se od bolnika do bolnika razlikuje zaradi različne stopnje izpostavljenosti posakonazolu. Učinek sočasne uporabe posakonazola na plazemske koncentracije substratov CYP3A4 se lahko razlikuje tudi pri posameznem bolniku, razen če prejme posakonazol na strogo standardiziran način s hrano, glede na velik vpliv hrane na izpostavljenost posakonazolu (glejte poglavje 5.2).

### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziid, halofantrin in kinidin (substrati CYP3A4)*

Sočasna uporaba posakonazola in terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ali kinidina je kontraindicirana. Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi, kar vodi do podaljšanja intervala QTc in v redkih primerih povzroči torsades de pointes (glejte poglavje 4.3).

### *Alkaloidi ergot*

Posakonazol lahko poveča plazemsko koncentracijo alkaloidov ergot (ergotamina in dihidroergotamina) in to lahko povzroči ergotizem. Sočasna uporaba posakonazola in alkaloidov ergot je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### *Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin in atorvastatin)*

Posakonazol lahko bistveno poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev reduktaze HMG-CoA, ki se presnovijo s CYP3A4. Med zdravljenjem s posakonazolom je treba zdravljenje z zaviralci reduktaze HMG-CoA prekiniti, ker so bile povečane koncentracije povezane z rbdomiolizo (glejte poglavje 4.3).

### *Alkaloidi vinke*

Večina alkaloidov vinke (npr. vinkristin in vinblastin) je substratov CYP3A4. Sočasna uporaba azolskih antimikotikov, vključno s posakonazolom, in vinkristina je bila povezana z resnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.4). Posakonazol lahko zviša plazemsko koncentracijo alkaloidov vinke kar lahko vodi do nevrotoksičnosti in drugih resnih neželenih učinkov. Azolski antimikotiki, vključno s posakonazolom, naj bodo zato rezervirani za bolnike, ki prejemajo alkaloid vinke, vključno z vinkristinom, in ki nimajo alternativnih možnosti protiglivičnega zdravljenja.

### *Rifabutin*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  rifabutina za 31 % in AUC rifabutina za 72 %. Sočasni uporabi posakonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist za bolnika odtehta tveganje (glejte zgoraj za učinke rifabutina na plazemsko koncentracijo posakonazola). V primeru sočasne uporabe je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov, povezanih s povečano koncentracijo rifabutina (npr. uveitisa).

### *Sirolimus*

Uporaba večkratnih odmerkov posakonazola v obliki peroralne suspenzije (400 mg dvakrat na dan 16 dni) je pri zdravih osebah (ki so dobile enkratni odmerek 2 mg sirolimusa) povečala  $C_{max}$  sirolimusa v povprečju za 6,7-krat in AUC sirolimusa v povprečju za 8,9-krat (razpon od 3,1-krat do 17,5-krat). Učinek posakonazola na sirolimus pri bolnikih ni znan, vendar je treba pričakovati, da je spremenljiv zaradi spremenljive izpostavljenosti posakonazolu med bolniki. Sočasna uporaba posakonazola s sirolimusom ni priporočljiva in se ji je treba izogniti, če je le mogoče. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom priporočljivo zelo zmanjšati odmerek sirolimusa in zelo pogosto preverjati najnižjo koncentracijo sirolimusa v polni krvi. Koncentracijo sirolimusa je treba izmeriti ob uvedbi zdravljenja, med sočasno uporabo in tudi ob ukinitvi zdravljenja s posakonazolom in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerke sirolimusa. Zavedati se je treba, da se med sočasno uporabo sirolimusa in posakonazola spremeni razmerje med najnižjo koncentracijo sirolimusa in njegovo AUC. Zaradi tega lahko najnižja koncentracija sirolimusa, ki je še v običajnem terapevtskem razponu, dejansko pomeni koncentracijo, nižjo od terapevtske. Zato mora biti ciljna najnižja koncentracija sirolimusa v zgornjem delu običajnega terapevtskega razpona in posebno pozornost je treba nameniti kliničnim znakom in simptomom, laboratorijskim parametrom in tkivnim biopsijam.

### *Ciklosporin*

Pri bolnikih s presajenim srcem, ki prejemajo stabilne odmerke ciklosporina, je peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan povečala koncentracijo ciklosporina, tako da je bilo potrebno zmanjšanje njegovega odmerka. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o primerih povečane koncentracije ciklosporina, ki je povzročila resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo in enim smrtnim primerom levkoencefalopatije. Na začetku zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo ciklosporin, odmerek ciklosporina zmanjšati (npr. na približno tri četrtine trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek ciklosporina je treba prilagoditi, kot je potrebno.

### *Takrolimus*

Posakonazol je povečal  $C_{max}$  takrolimusa (enkratni odmerek 0,05 mg/kg telesne mase) za 121 % in njegovo AUC za 358 %. V študijah klinične učinkovitosti so poročali o klinično pomembnih interakcijah, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico in/ali ukinitvev posakonazola. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba bolnikom, ki že prejemajo takrolimus, odmerek takrolimusa zmanjšati (npr. na približno tretjino trenutnega odmerka). Potem je treba natančno spremljati koncentracijo takrolimusa v krvi, in sicer med sočasno uporabo in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom; odmerek takrolimusa je treba prilagoditi, kot je potrebno.

### *Zaviralci proteaze HIV*

Zaviralci proteaze HIV so substrati CYP3A4, zato se pričakuje, da bo posakonazol povečal plazemsko koncentracijo teh protiretrovirusnih zdravil. Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanvirjem (300 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanvirja povečala v povprečju za 2,6-krat, njegova AUC pa za 3,7-krat (razpon od 1,2-krat do 26-krat). Po 7-dnevni sočasni uporabi peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan) z atazanvirjem in ritonavirjem (300/100 mg enkrat na dan) se je pri zdravih preiskovancih  $C_{max}$  atazanvirja povečala v povprečju za 1,5-krat, njegova AUC pa za 2,5-krat (razpon od 0,9-krat do 4,1-krat). Dodatek posakonazola med zdravljenjem z atazanvirjem oziroma z atazanvirjem in ritonavirjem je bil povezan s povečanjem koncentracije bilirubina v plazmi. Med



sočasno uporabo posakonazola je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih s protiretrovirusnimi zdravili, ki so substrati CYP3A4.

#### *Midazolam in drugi benzodiazepini, ki se presnovijo s CYP3A4*

V študiji pri zdravih prostovoljcih je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg enkrat na dan 10 dni) povečala izpostavljenost (AUC) intravensko uporabljenemu midazolamu (0,05 mg/kg) za 83 %. V drugi študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba večkratnih odmerkov peroralne suspenzije posakonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni) povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama (enkratni odmerek 0,4 mg) v povprečju za 1,3-krat, njegovo AUC pa za 4,6-krat (razpon od 1,7-krat do 6,4-krat). Peroralna suspenzija posakonazola v odmerku 400 mg dvakrat na dan 7 dni je povečala  $C_{max}$  intravensko uporabljenega midazolama za 1,6-krat in njegovo AUC za 6,2-krat (razpon od 1,6-krat do 7,6-krat). Oba odmerka posakonazola sta povečala  $C_{max}$  peroralno uporabljenega midazolama (enkratni peroralni odmerek 2 mg) za 2,2-krat in njegovo AUC za 4,5-krat. Poleg tega je peroralna suspenzija posakonazola (200 mg ali 400 mg) med sočasno uporabo podaljšala povprečni terminalni razpolovni čas midazolama s približno 3 do 4 ure na 8 do 10 ur. Zaradi tveganja za dolgotrajnejšo sedacijo je v primeru sočasne uporabe posakonazola in katerega koli benzodiazepina, ki se presnovi s CYP3A4 (npr. midazolama, triazolama ali alprazolama), priporočljivo razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.4).

#### *Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnovijo s CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin)*

Med sočasno uporabo s posakonazolom je priporočljivo pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

#### *Digoksin*

Uporaba drugih azolov je bila povezana s povečanjem koncentracij digoksina. Posakonazol torej lahko poveča plazemsko koncentracijo digoksina, zato je treba ob uvedbi in po prenehanju zdravljenja s posakonazolom spremljati koncentracijo digoksina.

#### *Sulfonilsečnine*

Med sočasno uporabo glipizida in posakonazola se je pri nekaterih zdravih prostovoljcih znižala koncentracija glukoze. Pri sladkornih bolnikih je priporočljivo spremljati koncentracije glukoze.

#### **Vse-trans-retinojska kislina (ATRA - All-trans retinoic acid) ali tretinoin**

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

#### *Venetoklaks*

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

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

## Nosečnost

O uporabi posakonazola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posakonazola se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če korist za mater očitno odtehta možno tveganje za plod.

## Dojenje

Posakonazol se izloča v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Izločanje posakonazola v materino mleko pri človeku ni raziskano. Ob uvedbi zdravljenja s posakonazolom je treba prenehati z dojenjem.

## Plodnost

Posakonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev v odmerkih do 180 mg/kg (1,7-krat 400 mg režim dvakrat na dan, ki temelji na plazemskih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih) ali podganjih samic v odmerku do 45 mg/kg (2,2-krat 400 mg režim dvakrat na dan). Kliničnih izkušenj glede vpliva posakonazola na plodnost pri človeku ni.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ker so med uporabo posakonazola poročali o nekaterih neželenih učinkih (npr. omotici, zaspanosti, itd.), ki lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, je potrebna previdnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

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

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni z naslednjimi kategorijami pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 2.** Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja\*

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Pogosti:	nevtropenija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija, vranični infarkt
Redki:	hemolitično-uremični sindrom, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, krvavitev
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	

Občasni:	alergijska reakcija
Redki:	preobčutljivostna reakcija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	
Redki:	insuficienca nadledvične žleze, znižana raven gonadotropinov v krvi, psevdoadosteronizem
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Pogosti:	neravnovesje elektrolitov, anoreksija, zmanjšanje apetita, hipokaliemija, hipomagneziemija
Občasni:	hiperglikemija, hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Občasni:	nenormalne sanje, zmedenost, motnje spanja
Redki:	psihotična motnja, depresija
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	parestezija, omotica, zaspanost, glavobol, disgevizija
Občasni:	konvulzije, nevropatija, hipestezija, tremor, afazija, nespečnost
Redki:	cerebrovaskularni infarkt, encefalopatija, periferna nevropatija, sinkopa
<b>Očesne bolezni</b>	
Občasni:	zamegljen vid, fotofobija, zmanjšanje ostrine vida
Redki:	diplopija, skotom
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Redki:	okvara sluha
<b>Srčne bolezni</b>	
Občasni:	sindrom dolgega QT <sup>s</sup> , nenormalen elektrokardiogram <sup>s</sup> , palpitanje, bradikardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Redki:	<i>torsades de pointes</i> , nenadna smrt, ventrikularna tahikardija, zastoj srca in dihanja, srčno popuščanje, miokardni infarkt
<b>Žilne bolezni</b>	
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	hipotenzija, vaskulitis
Redki:	pljučna embolija, globoka venska tromboza
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Občasni:	kašelj, krvavitev iz nosu, kolcanje, zamašen nos, plevritična bolečina, tahipneja
Redki:	pljučna hipertenzija, intersticijska pljučnica, pnevmonitis
<b>Bolezni prebavil</b>	
Zelo pogosti:	navzea
Pogosti:	bruhanje, bolečine v trebuhu, diareja, dispepsija, suha usta, flatulenca, konstipacija, anorektalno nelagodje
Občasni:	pankreatitis, abdominalna distenzija, enteritis, nelagodje v epigastriju, spahovanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, edem v ustih
Redki:	krvavitev v prebavilih, ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih testov (zvišanje ALT, zvišanje AST, zvišanje bilirubina, zvišanje alkalne fosfataze, zvišanje GGT)

Občasni:	okvara jetrnih celic, hepatitis, zlatenica, hepatomegalija, holestaza, hepatotoksičnost, nenormalno delovanje jeter
Redki:	odpoved jeter, holestatski hepatitis, hepatosplenomegalija, občutljivost jeter, asteriksis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Pogosti:	izpuščaj, pruritus
Občasni:	razjede v ustih, alopecija, dermatitis, eritem, petehije
Redki:	Stevens-Johnsonov sindrom, vezikularni izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Občasni:	bolečine v hrbtu, bolečine v vratu, mišično-skeletna bolečina, bolečine v okončinah
<b>Bolezni sečil</b>	
Občasni:	akutna odpoved ledvic, odpoved ledvic, zvišanje ravni kreatinina v krvi
Redki:	ledvična tubularna acidoza, intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Občasni:	menstrualne motnje
Redki:	bolečine v dojkah
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Pogosti:	pireksija, astenija, utrujenost
Občasni:	edemi, bolečine, mrzlica, splošno slabo počutje, nelagodje v prsnem košu, neprenašanje zdravila, občutek živčnosti, vnetje sluznice
Rare:	edem jezika, edem obraza
<b>Preiskave</b>	
Občasni:	spremenjene koncentracije zdravila, znižanje fosforja v krvi, nenormalen rentgenogram prsnega koša

\* Na podlagi neželenih učinkov, opaženih s peroralno suspenzijo, gastrorezistentnimi tabletami in koncentratom za raztopino za infundiranje.

§ Glejte poglavje 4.4.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Med spremljanjem v obdobju trženja peroralne suspenzije posakonazola so poročali o hudi okvari jeter s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med kliničnimi študijami niso bili neželeni učinki pri bolnikih, ki so dobili peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 1.600 mg/dan, nič drugačni od neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so dobivali manjše odmerke. Nenamerno preveliko odmerjanje je bilo zabeleženo pri enem bolniku, ki je 3 dni jemal peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Raziskovalec ni zabeležil nobenih neželenih učinkov.

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, Derivati triazola in tetrazola .  
Oznaka ATC: J02AC04.

#### Mehanizem delovanja

Posakonazol zavira encim lanosterol-14 $\alpha$ -demetilazo (CYP51), ki katalizira eno od ključnih stopenj v biosintezi ergosterola.

#### Mikrobiologija

Dokazano je, da posakonazol *in vitro* deluje proti naslednjim mikroorganizmom: vrsti *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsti *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* in vrstam *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*. Mikrobiološki podatki kažejo, da je posakonazol učinkovit proti vrstam *Rhizomucor*, *Mucor* in *Rhizopus*; vendar je kliničnih podatkov trenutno premalo, da bi lahko ocenili učinkovitost posakonazola proti tem povzročiteljem okužb.

Na voljo so naslednji podatki *in vitro*, toda njihov klinični pomen ni znan. V spremljevalni študiji > 3.000 kliničnih izolatov plesni, v obdobju od 2010 do 2018, je imelo 90 % gliv, ki ne spadajo v vrsto *Aspergillus*, *in vitro* naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIC): *Mucorales* spp (n = 81) 1 mg/l, *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n = 65) 2 mg/l, *Exophiala dermatiditis* (n = 15) 0,5 mg/l in *Purpureocillium lilacinum* (n = 21) 1 mg/l.

#### Odpornost

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

#### Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol, ki razlikujejo populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, so bile določene po metodologiji EUCAST.

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za *Aspergillus* spp. Vrednosti ECOFF niso enake kliničnim mejnim vrednostim.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST MIC za posakonazol [občutljivi (S - *susceptible*); odporni (R - *resistant*)]:

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

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

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste Candide.

### Kombinacije z drugimi antimikotiki

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

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

### Klinične izkušnje

#### Povzetek študij s peroralno suspenzijo posakonazola

##### *Invazivna aspergiloza*

V neprimerjalni študiji (študija 0041) zadnje možnosti zdravljenja so za zdravljenje invazivne aspergiloze pri bolnikih z okužbo, odporno na amfotericin B (vključno z liposomskimi oblikami) ali itraconazol, oziroma pri bolnikih, ki niso prenašali teh zdravil, ovrednotili peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Klinične izide so primerjali z izidi zunanje kontrolne skupine, ki so jih dobili na osnovi retrospektivnega pregleda zdravstvene dokumentacije. V zunanji kontrolni skupini je bilo 86 bolnikov, zdravljenih z razpoložljivimi zdravili (kot navedeno zgoraj), večinoma ob istem času in na istih mestih kot bolniki, zdravljeni s posakonazolom. Večina primerov aspergiloze je veljala za odporne na predhodno zdravljenje tako v skupini, ki je prejela posakonazol (88 %), kot v zunanji kontrolni skupini (79 %).

Kot prikazuje preglednica 3, je bil uspešen odziv (popolno ali delno izginotje) ob koncu zdravljenja opazen pri 42 % bolnikov, zdravljenih s posakonazolom, in pri 26 % bolnikov iz zunanje skupine. Vendar to ni bila prospektivna, randomizirana in kontrolirana študija, zato je treba vse primerjave z zunanjo kontrolno skupino previdno obravnavati.

**Preglednica 3.** Skupna učinkovitost peroralne suspenzije posakonazola ob koncu zdravljenja invazivne aspergiloze v primerjavi z zunanjo kontrolno skupino

	Peroralna suspenzija posakonazola	Zunanja kontrolna skupina
Skupni odziv	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Uspešnost po vrstah</b> Vse mikološko potrjene <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> Vključuje druge manj pogoste vrste ali neznane vrste

##### *Fusarium* spp.

11 od 24 bolnikov, ki so dokazano ali verjetno imeli fuzariozo, so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila

124 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 212 dni. Med osemnajstimi bolniki, ki niso prenašali amfotericina B ali itrakonazola ali ki so imeli okužbe, odporne na amfotericin B ali itrakonazol, so jih sedem uvrstili med odzivne na zdravljenje.

#### *Kromoblastomikoza/micetom*

9 od 11 bolnikov so uspešno zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 268 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 377 dni. Pet od teh bolnikov je imelo kromoblastomikozo zaradi okužbe s *Fonsecaea pedrosoi*, 4 pa so imeli micetom, večinoma zaradi okužbe z *Madurella* spp.

#### *Kokcidioidomikoza*

11 od 16 bolnikov so uspešno zdravili (ob koncu zdravljenja popolno ali delno izginotje izhodiščnih znakov in simptomov) s peroralno suspenzijo posakonazola 800 mg/dan v deljenih odmerkih. Srednja vrednost trajanja zdravljenja je bila 296 dni, zdravljenje pa je lahko trajalo do 460 dni.

#### *Zdravljenje orofaringealne kandidoze, občutljive na azole*

Randomizirana, s "slepim ocenjevalcem" kontrolirana študija je bila opravljena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so imeli na azole občutljivo orofaringealno kandidozo (pri večini bolnikov v tej študiji so na začetku študije izolirali *C. albicans*). Primarni parameter učinkovitosti je bil odstotek klinične uspešnosti (opredeljena kot ozdravitev ali izboljšanje stanja) po 14 dneh zdravljenja. Bolnike so zdravili s posakonazolom ali s peroralno suspenzijo flukonazola (tako posakonazol kot flukonazol so odmerjali na naslednji način: 100 mg dvakrat na dan 1 dan, potem pa 100 mg enkrat na dan 13 dni).

Odstotki kliničnega odziva iz zgornje študije so prikazane v Preglednici 4 v nadaljevanju.

Za posakonazol so pokazali, da po klinični uspešnosti, ugotovljeni na 14. dan in 4 tedne po koncu zdravljenja, ni nič slabši od flukonazola.

#### **Preglednica 4.** Klinična uspešnost pri orofaringealni kandidozi

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

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

#### *Profilaksa invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899)*

Opravljene sta bili dve randomizirani, kontrolirani študiji profilakse pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav invazivnih glivnih okužb.

Študija 316 je bila randomizirano, dvojno slepa študija s peroralno suspenzijo posakonazola (200 mg trikrat na dan) v primerjavi s kapsulami flukonazola (400 mg enkrat na dan) pri bolnikih po alogenski transplantaciji hematopoetskih matičnih celic z reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD – *graft-versus-host disease*). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 16 tednov po randomizaciji, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb med obdobjem zdravljenja (od prvega odmerka do zadnjega odmerka proučevanega zdravila + 7 dni). Večina (377/600, [63 %]) v študijo vključenih bolnikov je imela na začetku študije akutno GVHD stadija 2 ali 3 ali kronično obsežno GVHD (195/600, [32,5 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 80 dni in s flukonazolom 77 dni.

Študija 1899 je bila randomizirana, za ocenjevalce slepa študija, ki je primerjala uporabo peroralne suspenzije posakonazola (200 mg trikrat na dan) in suspenzije flukonazola (400 mg enkrat na dan) ali peroralne raztopine itrakonazola (200 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z nevtropenijo, ki so prejeli citotoksično kemoterapijo zaradi akutne mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb, ki jih je ugotavljala neodvisna skupina zunanjih strokovnjakov na slep način med

obdobjem zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila pojavnost dokazanih oziroma verjetnih invazivnih glivnih okužb 100 dni po randomizaciji. Najpogostejša osnovna bolezen je bila na novo diagnosticirana akutna mieloična levkemija (435/602, [72 %]). Zdravljenje s posakonazolom je trajalo povprečno 29 dni in s flukonazolom/itakonazolom 25 dni.

V obeh študijah profilaktične uporabe zdravila je bila aspergiloza najpogostejša prebijajoča okužba. Za izsledke obeh študij glejte preglednici 5 in 6. Med bolniki, ki so prejeli profilakso s posakonazolom, je bilo prebijajočih okužb z *Aspergillusom* manj kot med primerjalnimi bolniki.

**Preglednica 5.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina <sup>a</sup>	Vrednost p
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazanimi oziroma verjetnimi invazivnimi glivnimi okužbami</b>			
<b>Obdobje zdravljenja<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>Določeno časovno obdobje<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: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

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

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

**Preglednica 6.** Izsledki kliničnih študij profilakse invazivnih glivnih okužb

Študija	Peroralna suspenzija posakonazola	Kontrolna skupina <sup>a</sup>
<b>Odstotek (%) bolnikov z dokazano oziroma verjetno aspergilozo</b>		
<b>Obdobje zdravljenja<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>Določeno časovno obdobje<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: V študiji 1899 je bilo to obdobje od randomizacije do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni, v študiji 316 pa je bilo to obdobje od prvega odmerka do zadnjega odmerka preučevanega zdravila plus 7 dni.

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

d: Vsi randomizirani

e: Vsi zdravljeni

V študiji 1899 so značilno manjšo celokupno umrljivost zaradi vseh vzrokov opazili v skupini, ki je prejela posakonazol [POS 49/304 (16 %) v primerjavi s FLU/ITZ 67/298 (22 %), p = 0,048]. Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila verjetnost preživetja do 100. dne po randomizaciji značilno



večja pri bolnikih, ki so prejeli posakonazol. Ta koristen vpliv na preživetje so dokazali, ko so v analizi upoštevali vse vzroke smrti ( $p = 0,0354$ ), pa tudi smrti, povezane z invazivno glivno okužbo ( $p = 0,0209$ ).

V študiji 316 je bila celokupna umrljivost podobna (POS 25 %, FLU 28 %), vendar je bil odstotek z invazivno glivno okužbo povezanih smrti v skupini s POS značilno manjši (4/301) kot v skupini s FLU (12/299,  $p = 0,0413$ ).

### Pediatrična populacija

Šestnajst bolnikov, starih od 8 do 17 let, so v študiji invazivnih glivnih okužb zdravili s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 800 mg/dan (študija 0041). Na podlagi razpoložljivih podatkov za 16 od teh pediatričnih bolnikov je varnostni profil zdravila videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let.

Poleg tega je dvanajst bolnikov, starih od 13 do 17 let, prejelo peroralno suspenzijo posakonazola v odmerku 600 mg/dan za profilakso invazivnih glivnih okužb (študiji 316 in 1899). Varnostni profil zdravila je pri teh bolnikih, mlajših od 18 let, videti podoben kot pri odraslih. Na podlagi farmakokinetičnih podatkov pri 10 od teh pediatričnih bolnikov je farmakokinetični profil videti podoben kot pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let. V študiji (študija 03579) pri 136 nevtropeničnih pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, zdravljenih s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 18 mg/kg/dan, razdeljenih na tri odmerke dnevno, je približno 50 % bolnikov doseglo vnaprej določen cilj (povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{av}$ ) 7. dan med 500 ng/ml in 2.500 ng/ml) (glejte poglavje 5.2).

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

### Ocena elektrokardiograma

173 zdravim prostovoljcem in prostovoljkam, starih od 18 do 85 let, so v 12-urnem obdobju posneli več časovno usklajenih EKG, in sicer pred in med uporabo peroralne suspenzije posakonazola (400 mg dvakrat na dan, zaužite z zelo mastno hrano). V primerjavi z izhodiščem niso opazili klinično pomembnih sprememb povprečnega intervala QTc (Fridericia).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

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

### Vpliv hrane na peroralno absorpcijo pri zdravih prostovoljcih

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

## Porazdelitev

Posakonazol se počasi absorbira in počasi izloča, z velikim navideznim porazdelitvenim volumnom (1.774 litrov) in je v veliki meri vezan na beljakovine (> 98 %), predvsem na serumski albumin.

## Biotransformacija

Posakonazol v obtoku nima nobenega glavnega presnovka in ni verjetno, da bi zaviralci encimov CYP450 vplivali na njegovo koncentracijo. Od presnovkov v obtoku je večina glukuronidnih konjugatov posakonazola, opazili pa so le majhne količine oksidativnih presnovkov (presnova posredovana s CYP450). V urinu in blatu izločeni presnovki zajemajo približno 17 % uporabljenega radioaktivno označenega odmerka.

## Izločanje

Posakonazol se izloča počasi, s srednjo razpolovno dobo ( $t_{1/2}$ ) 35 ur (razpon od 20 do 66 ur). Po uporabi  $^{14}\text{C}$ -posakonazola se je radioaktivnost pojavila predvsem v blatu (77 % radioaktivno označenega odmerka); glavni del tega je bila matična spojina (66 % radioaktivno označenega odmerka). Ledvični očistek je manj pomembna pot izločanja; v urinu se izloči 14 % radioaktivno označenega odmerka (< 0,2 % radioaktivno označenega odmerka predstavlja matična spojina). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 7 do 10 dneh dajanja večkratnih odmerkov.

## Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

### *Otroci (< 18 let)*

Po uporabi 800 mg posakonazola na dan v deljenih odmerkih za zdravljenje invazivnih glivnih okužb je bila povprečna najmanjša plazemska koncentracija pri 12 bolnikih, starih od 8 do 17 let (776 ng/ml), podobna kot pri 194 bolnikih, starih od 18 do 64 let (817 ng/ml). Podobno je bila v študijah profilaktične uporabe povprečna koncentracija posakonazola v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{av}$ ) pri desetih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva  $C_{av}$ , doseženi pri odraslih (starih  $\geq 18$  let). V študiji pri 136 nevtropeničnih pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, zdravljenih s peroralno suspenzijo posakonazola v odmerkih do 18 mg/kg/dan, razdeljenih na tri odmerke dnevno, je približno 50 % bolnikov doseglo vnaprej določen cilj ( $C_{av}$  7. dan med 500 ng/ml in 2.500 ng/ml). Na splošno so bile izpostavljenosti večinoma višje pri starejših bolnikih (7 do < 18 let) kot pri mlajših bolnikih (2 do < 7 let).

### *Spol*

Farmakokinetika posakonazola je pri moških in ženskah primerljiva.

### *Starostniki*

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

### *Rasa*

Pri preiskovancih črne rase so v primerjavi s preiskovanci bele rase ugotovili malenkost manjši (16 %) AUC in  $C_{max}$  posakonazola v peroralni suspenziji. Vendar pa je bil varnostni profil posakonazola pri preiskovancih črne in bele rase podoben.

### *Telesna masa*

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

### *Okvara ledvic*

Po enkratnem odmerku peroralne suspenzije posakonazola blaga in zmerna okvara ledvic ( $n = 18$ , očistek kreatinina  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nista vplivali na farmakokinetiko posakonazola, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic ( $n = 6$ , očistek kreatinina  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila AUC posakonazola močno spremenljiva [koeficient variacije (KV)  $> 96$  %] v primerjavi z drugimi kategorijami delovanja ledvic [KV  $< 40$  %]. Ker pa se posakonazol skozi ledvice ne izloča v pomembni meri, ni pričakovati, da bi huda okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko posakonazola; prilagajanje odmerka tako ni potrebno. Posakonazol se ne odstranjuje s hemodializo.

### *Okvara jeter*

Po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg peroralne suspenzije posakonazola pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu), zmerno (razred B po Child-Pughu) ali hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (po šest bolnikov na skupino) je bila povprečna AUC od 1,3 do 1,6- krat večja kot pri odgovarjajočih preiskovancih iz kontrolne skupine, ki so imeli normalno delovanje jeter. Koncentracije nevezanega posakonazola niso bile določene in ni mogoče izključiti možnosti, da pride do večjega povečanja izpostavljenosti nevezanemu posakonazolu od opaženega 60 % povečanja celokupne AUC. Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) se je v zadevnih skupinah podaljšal s približno 27 ur na vse do približno 43 ur. Bolnikom z blago do hudo okvaro jeter odmerka sicer ni treba prilagoditi, a je zaradi možne večje plazemske izpostavljenosti priporočljiva previdnost.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kot so opazili tudi pri drugih azolskih antimikotikih, so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov posakonazola opazili učinke, povezane z zaviranjem sinteze steroidnih hormonov. V študijah toksičnosti na podganah in psih so opazili supresivne učinke na nadledvično žlezo pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali večje od izpostavljenosti, dosežene s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri psih, ki so  $\geq 3$  mesece dobivali odmerke zdravila za manjšo sistemsko izpostavljenost od tiste, dosežene med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, se je pojavila fosfolipidoza nevronov. Tega niso opazili pri opicah, ki so zdravilo dobivale eno leto. V 12-mesečnih študijah nevrotoksičnosti na psih in opicah niso opazili funkcionalnih učinkov na osrednje ali periferno živčevje pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile večje od terapevtsko doseženih izpostavljenosti.

V 2-letni študiji na podganah so opazili pljučno fosfolipidozo, ki je povzročila dilatacijo in obstrukcijo alveolov. Ti izsledki ne pomenijo nujno možnosti za funkcionalne spremembe pri človeku.

V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 4,6-krat večje od koncentracij, doseženih med uporabo terapevtskih odmerkov pri človeku, na elektrokardiogramih (vključno z intervaloma QT in QTc) niso opazili nobenih učinkov. V farmakološki študiji varnosti ponavljajočih se odmerkov ehokardiografija pri podganah ni pokazala znakov srčne dekompenzacije pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 1,4-krat večja od terapevtsko dosežene. Zvišan sistolični in arterijski krvni tlak (do 29 mmHg) so opazili pri podganah oz. opicah pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 1,4-krat oz. 4,6-krat večje od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku.

Pri podganah so bile opravljene študije razmnoževanja ter peri- in post-natalnega razvoja. Pri izpostavljenostih, manjših od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki pri človeku, je posakonazol povzročil spremembe skeleta in malformacije, distocijo, podaljšanje gestacije, manjše povprečno število mladičev in manjšo postnatalno življenjsko sposobnost. Pri kuncih je bil posakonazol embriotoksičen pri izpostavljenostih, večjih od izpostavljenosti, doseženih s terapevtskimi odmerki. Tako kot pri drugih azolskih antimikotikih so ti učinki na razmnoževanje šteli za posledico z zdravljenjem povezanega učinka na steroidogenezo.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

makroglicerol hidrosistearat  
natrijev citrat dihidrat  
citronska kislina monohidrat  
emulzija simetikona (vsebuje polidimetilsiloksan, polietilenglikol sorbitan tristearat, metilcelulozo, silikagel, polietilenglikol stearat, sorbinsko kislino (E200), benzojsko kislino (E210) in žveplovo kislino (E513))  
ksantanski gumi (E415)  
natrijev benzoat (E211)  
tekoča glukoza  
glicerol (E422)  
titanov dioksid (E171)  
aroma jagode (vsebuje propilenglikol)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev  
Po prvem odprtju vsebnika: 30 dni

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Primarna ovojna je steklenička iz rjavega stekla (tipa III), zaprta z za otroke varno polipropilensko zaporko, ki je ni mogoče odpreti brez vidnih znakov odprtja. Napolnjena in zaprta steklenička je pakirana v škatli skupaj z označeno polistirensko žličko (z oznakama 2,5 ml in 5 ml) za odmerjanje in aplikacijo suspenzije.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

EU/1/19/1380/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. julija 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus u 6  
H-1045 Budimpešta  
MADŽARSKA

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Posakonazol AHCL 40 mg/ml peroralna suspenzija  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 40 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje glukozo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija  
105 ml  
odmerna žlička

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Pred uporabo dobro pretresite.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Peroralna suspenzija posakonazola NI medsebojno zamenljiva s tabletami posakonazola.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zavržite 30 dni po odprtju.  
Datum odprtja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1380/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Posakonazol AHCL

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NALEPKA NA STEKLENIČKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Posakonazol AHCL 40 mg/ml peroralna suspenzija  
posakonazol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 40 mg posakonazola.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje glukozo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija  
105 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Pred uporabo dobro pretresite.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Zavržite 30 dni po odprtju.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1380/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Posakonazol AHCL 40 mg/ml peroralna suspenzija posakonazol

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Posakonazol AHCL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Posakonazol AHCL
3. Kako jemati zdravilo Posakonazol AHCL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Posakonazol AHCL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Posakonazol AHCL in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Posakonazol AHCL vsebuje učinkovino posakonazol. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, imenovanih "antimikotiki" (protiglivna zdravila). Uporablja se za preprečevanje in zdravljenje številnih različnih vrst glivnih okužb.

To zdravilo deluje tako, da uniči nekatere vrste gliv, ki lahko povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Zdravilo Posakonazol AHCL se lahko uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje naslednjih vrst glivnih okužb, kadar druga protiglivna zdravila niso učinkovala ali ste jih morali nehati jemati:

- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Aspergillus* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem s protiglivnima zdraviloma amfotericin B ali itrakonazol, ali če je bilo treba ti dve zdravili ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive iz družine *Fusarium* in ki se niso izboljšale med zdravljenjem z amfotericinom B, ali če je bilo treba amfotericin B ukiniti;
- okužb z glivami, ki povzročajo bolezni, imenovani "kromoblastomikoza" in "micetom", ki se niso izboljšale med zdravljenjem z itrakonazolom ali če je bilo treba zdravljenje z itrakonazolom ukiniti;
- okužb, ki jih povzročajo glive *Coccidioides*, ki se niso izboljšale med zdravljenjem z enim ali več od naslednjih zdravil: amfotericinom B, itrakonazolom ali flukonazolom, ali če je bilo treba zdravljenje s temi zdravili končati;
- okužb v predelu ust ali žrela (znane pod imenom "sor"), ki jih povzroča gliva *Candida* in katere predhodno še niso bile zdravljene.

To zdravilo se lahko uporabi tudi za preprečevanje glivnih okužb pri odraslih, ki imajo veliko tveganje za takšne okužbe, na primer:

- pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapije, potrebne za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) ali mielodisplastičnih sindromov (MDS);
- pri bolnikih, ki prejemajo visokoodmerno imunosupresijsko zdravljenje po presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT).



## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Posakonazol AHCL**

### **Ne jemljite zdravila Posakonazol AHCL:**

- če ste alergični na posakonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin, kinidin, katero koli zdravilo, ki vsebuje alkaloide ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin) ali kakšen statin, na primer simvastatin, atorvastatin ali lovastatin.
- če ste pravkar začeli jemati venetoklaks oziroma pri vas odmerek venetoklaksa za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL) postopoma povečujejo.

Ne vzemite zdravila Posakonazol AHCL, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Posakonazol AHCL.

Glejte "Druga zdravila in zdravilo Posakonazol AHCL" (spodaj) za več informacij, vključno z informacijami o drugih zdravilih, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Posakonazol AHCL.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Posakonazol AHCL se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli alergijsko reakcijo na kakšno drugo protiglivno zdravilo, npr. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ali vorikonazol.
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri. Morda vam bodo morali med jemanjem tega zdravila opravljati preiskave krvi.
- če se pojavita huda driska ali bruhanje, kajti lahko zmanjšata učinkovitost tega zdravila.
- če imate nenormalen zapis srčnega ritma (EKG), ki kaže motnjo, imenovano podaljšanje intervala QTc.
- če imate šibkost srčne mišice ali srčno popuščanje.
- če imate zelo počasno bitje srca.
- če imate kakšno motnjo srčnega ritma.
- če imate kakšne težave s koncentracijo kalija, magnezija ali kalcija v krvi.
- če jemljete vinkristin, vinblastin ali druge "alkaloide vinke" (zdravila za zdravljenje raka).
- če jemljete venetoklaks (zdravilo za zdravljenje raka).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden začnete jemati zdravilo Posakonazol AHCL.

Če se med jemanjem zdravila Posakonazol AHCL pojavita huda driska ali bruhanje (slabost), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti lahko preprečita pravilno delovanje zdravila. Za več informacij glejte poglavje 4.

### **Otroci**

Zdravila Posakonazol AHCL se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (starih 17 let ali manj).

### **Druga zdravila in zdravilo Posakonazol AHCL**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Posakonazol AHCL, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- terfenadin (za zdravljenje alergij)
- astemizol (za zdravljenje alergij)
- cisaprid (za zdravljenje težav z želodcem)
- pimozid (za zdravljenje simptomov Tourettovega sindroma in duševnih bolezni)
- halofantrin (za zdravljenje malarije)
- kinidin (za zdravljenje motenj srčnega ritma).

Zdravilo Posakonazol AHCL lahko poveča koncentracijo naslednjih zdravil v krvi, to pa lahko povzroči zelo resne motnje srčnega ritma:

- katerega koli zdravila, ki vsebuje alkaloid ergot (na primer ergotamin ali dihidroergotamin), ki se uporabljajo za zdravljenje migrene. Zdravilo Posakonazol AHCL lahko poveča koncentracijo teh zdravil v krvi; to lahko zelo zmanjša dotok krvi v vaše prste rok in nog in lahko povzroči njihovo okvaro.
- katerega od statinov, na primer simvastatina, atorvastatina ali lovastatina, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega holesterola.
- kadar se venetoklaks uporablja na začetku zdravljenja vrste raka, imenovanega kronična limfocitna levkemija (CLL).

Ne vzemite zdravila Posakonazol AHCL, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Druga zdravila

Preberite zgornji seznam zdravil, ki jih ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Posakonazol AHCL. Poleg zgoraj navedenih zdravil so s tveganjem za motnje srčnega ritma povezana še druga zdravila in tveganje je lahko večje, če takšna zdravila jemljete skupaj z zdravilom Posakonazol AHCL. Zdravniku morate zato povedati za vsa zdravila, ki jih jemljete (tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za takšna, ki ste jih dobili brez recepta).

Določena zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Posakonazol AHCL, ker povečajo količino zdravila Posakonazol AHCL v krvi.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Posakonazol AHCL, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:

- rifabutin in rifampicin (uporabljata se za zdravljenje določenih okužb). Če že jemljete rifabutin, boste morali opraviti preiskavo krvi in biti pozorni na nekatere možne neželene učinke rifabutina.
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje epileptičnih napadov, med njimi fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ali primidon.
- efavirenz in fosamprenavir, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe s HIV.
- zdravila, ki se uporabljajo za zmanjševanje količine želodčne kisline, kot so cimetidin in ranitidin ali omeprazol ter podobna zdravila, ki jih imenujemo zaviralci protonске črpalke.

Zdravilo Posakonazol AHCL morda lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi zdravili so:

- vinkristin, vinblastin in drugi alkaloidi vinke (uporabljajo se za zdravljenje raka),
- venetoklaks (uporablja se za zdravljenje raka),
- ciklosporin (uporablja se med ali po presaditvah),
- takrolimus in sirolimus (uporabljata se med ali po presaditvah),
- rifabutin (uporablja se za zdravljenje določenih okužb),
- zdravila za zdravljenje HIV, imenovana zaviralci proteaz (vključno z lopinavirjem in atazanavirjem, ki se dajeta skupaj z ritonavirjem),
- midazolam, triazolam, alprazolam in drugi benzodiazepini (uporabljajo se kot pomirjevala ali zdravila za sprostitvev mišic),
- diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin in drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka),
- digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja),
- glipizid ali druge sulfonilsečnine (uporabljajo se za zdravljenje zvišanega sladkorja v krvi),
- vse-trans-retinojska kislina, imenovana tudi tretinoin (uporablja se za zdravljenje določenih krvnih rakov).

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,

preden začnete jemati zdravilo Posakonazol AHCL.

### **Zdravilo Posakonazol AHCL skupaj s hrano in pijačo**

Da se izboljša absorpcija posakonazola ga, kadar koli je le mogoče, vzemite med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopnila v obliki napitka (glejte poglavje 3 “Kako jemati zdravilo Posakonazol AHCL”). Ni podatkov o vplivu alkohola na posakonazol.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Posakonazol AHCL. Če ste noseči, ne jemljite zdravila Posakonazol AHCL, razen če vam to naroči zdravnik.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Posakonazol AHCL zanosite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Posakonazol AHCL ne dojite. To zdravilo lahko namreč v majhni meri prehaja v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med jemanjem zdravila Posakonazol AHCL ste lahko omotični, zaspani ali imate zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev ter se posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Posakonazol AHCL vsebuje glukozo**

Zdravilo Posakonazol AHCL vsebuje približno 1,75 g glukoze na 5 ml suspenzije. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco na nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 5 ml suspenzije, kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

## **3. Kako jemati zdravilo Posakonazol AHCL**

Ne preidite na jemanje tablet posakonazola, če jemljete peroralno suspenzijo posakonazola, in obratno, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko pride do pomanjkanja učinkovitosti ali povečanega tveganja za neželene učinke.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik bo spremljal vaš odziv in stanje in tako ugotovil, kako dolgo morate jemati zdravilo Posakonazol AHCL in ali je potrebna kakšna sprememba dnevnega odmerka.

Spodnja preglednica prikazuje priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja glede na vrsto okužbe, ki jo imate. Zdravnik vam lahko odmerek in trajanje zdravljenja individualno prilagodi. Brez posvetovanja z zdravnikom si odmerka ali režima zdravljenja ne smete spreminjati sami.

Če je le mogoče, posakonazol vzemite med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopnila v obliki napitka.

<b>Indikacija</b>	<b>Priporočeni odmerek in trajanje zdravljenja</b>
-------------------	--

Zdravljenje rezistentnih glivnih okužb ( <i>invazivna aspergiloza, fusarioza, kromoblastomikoza/micetom, kokcidioidomikoza</i> )	Priporočeni odmerek je 200 mg (ena polna 5 ml žlička) štirikrat na dan. Druga možnost je, če vam tako svetuje zdravnik, da zaužijete po 400 mg (dve polni 5 ml žlički) suspenzije dvakrat na dan, če imate možnost, da ta dva odmerka vzamete med ali takoj po jedi ali zaužitju prehranskega dopolnila v obliki napitka.
Prvo zdravljenje sora	Prvi dan zdravljenja zaužijte enkrat 200 mg (eno polno 5 ml žličko). Potem jemljite po 100 mg (2,5 ml) enkrat na dan.
Preprečevanje resnih glivnih okužb	Jemljite 200 mg (eno polno 5 ml žličko) trikrat na dan.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Posakonazol AHCL, kot bi smeli

Če vas skrbi, da ste morda zaužili preveč zdravila, nemudoma pokličite zdravnika ali zdravstvenega delavca.

### Če ste pozabili vzeti zdravilo Posakonazol AHCL

Če ste izpustili odmerek zdravila, ga zaužijte takoj, ko se spomnite, in potem nadaljujte z jemanjem zdravila kot prej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, tega vzemite ob rednem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### Resni neželeni učinki

**Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kajti morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje, driska
- znaki težav z jetri; med njimi so porumenelost kože ali očesnih beločnic, nenavadno temen urin ali svetlo blato, slabost v želodcu brez razloga, težave z želodcem, izguba apetita ali nenavadna utrujenost ali šibkost, zvišanje jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi)
- alergijska reakcija

### Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

#### Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- sprememba koncentracije soli v krvi, ki se pokaže na preiskavah krvi – med znaki sta občutek zmedenosti ali šibkost
- nenormalne zaznave na koži, na primer omrtvelost, mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje ali pekoč občutek
- glavobol
- nizka koncentracija kalija – pokaže se na preiskavah krvi
- nizka koncentracija magnezija – pokaže se na preiskavah krvi
- visok krvni tlak
- izguba apetita, bolečine v želodcu ali razdražen želodec, vetrovi, suha usta, spremembe okusa
- zgaga (pekoč občutek v prsnem košu, ki se dviguje proti grlu)
- nizko število nevtrofilcev – vrste belih krvnih celic (nevtropenija) – ki lahko poveča tveganje za okužbe in se pokaže na preiskavah krvi

- zvišana telesna temperatura
- šibkost, omotičnost, utrujenost ali zaspanost
- izpuščaji
- srbenje
- zaprtje
- nelagodje v danki

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb

- anemija – med znaki so glavoboli, utrujenost ali omotičnost, kratka sapa ali bledica ter nizka koncentracija hemoglobina, ki se pokaže na preiskavah krvi
- nizko število trombocitov (trombocitopenija), ki se pokaže na preiskavah krvi – povzroči lahko krvavitve
- nizko število levkocitov – belih krvnih celic (levkopenija) – pokaže se na preiskavah krvi; poveča lahko verjetnost za okužbe
- visoko število eozinofilcev – vrste belih krvnih celic (eozinofilija) – pojavi se lahko, če imate kakšno vnetje
- vnetje krvnih žil
- težave s srčnim ritmom
- napadi krčev (konvulzije)
- okvara živcev (nevropatija)
- motnje srčnega ritma – pokažejo se na zapisu električnega delovanja srca (EKG), razbijanje srca (palpitacije), počasno ali hitro bitje srca, visok ali nizek krvni tlak
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- prekinitev preskrbe vranice s kisikom (vranični infarkt) – povzroči lahko hude bolečine v trebuhu
- hude težave z ledvicami – med znaki so izločanje več ali manj urina, ki je drugačne barve kot po navadi
- visoka koncentracija kreatinina v krvi – pokaže se na preiskavah krvi
- kašelj, kolcanje
- krvavitve iz nosu
- hude, ostre bolečine v prsih pri vdihu (plevritične bolečine)
- oteklost bezgavk (limfadenopatija)
- zmanjšana občutljivost, zlasti na koži
- tresenje
- visoka ali nizka koncentracija sladkorja v krvi
- zamgljen vid, občutljivost za svetlobo
- izpadanje las (alopecija)
- razjede v ustih
- drgetanje, splošno slabo počutje
- bolečine, bolečine v hrbtu ali v vratu, bolečine v rokah ali nogah
- zastajanje vode (edemi)
- težave z menstruacijo (nenormalna krvavitev iz nožnice)
- nezmožnost zaspati (nespečnost)
- popolna ali delna nezmožnost govorjenja
- otekanje v ustih
- nenormalne sanje, težave s spanjem
- težave z usklajenostjo gibov (koordinacijo) ali ravnotežjem
- vnetje sluznice
- zamašen nos
- težko dihanje
- nelagodje v prsnem košu
- občutek napihnjenosti
- blaga do huda slabost v želodcu, bruhanje, krči in driska (po navadi so vzrok virusi), bolečine v trebuhu
- spahovanje
- živčnost

#### Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb

- pljučnica – med znaki so občutek težkega dihanja in izkašljevanje obarvane sluzi
- visok krvni tlak v pljučnih žilah (pljučna hipertenzija), ki lahko resno okvari pljuča in srce
- težave s krvjo, na primer motnje strjevanja krvi ali podaljšane krvavitve
- hude alergijske reakcije, vključno z izpuščajem z mehurji in lupljenje kože po celem telesu
- duševne motnje, na primer slišanje glasov ali videnje stvari, ki jih ni
- omedlevica
- težave z razmišljanjem ali govorjenjem, trzajoči gibi, zlasti trzajoči gibi rok, ki jih ne morete obvladovati
- možganska kap – med znaki so bolečina, šibkost, omrtvičenost ali mravljinčenje v udih
- pojav slepe ali temne pege v vidnem polju
- srčno popuščanje ali srčni infarkt, ki lahko povzroči zastoj srca in smrt; motnje srčnega ritma z nenadno smrtjo
- krvni strdki v nogah (globoka venska tromboza) – med znaki so močne bolečine ali oteklost nog
- krvni strdki v pljučih (pljučna embolija) – med znaki so kratka sapa ali bolečine med dihanjem
- krvavitev v želodec ali črevo – med znaki so bruhanje krvi ali kri v blatu
- zapora črevesa (intestinalna obstrukcija), zlasti v delu, imenovanem "ileum". Takšna zapora prepreči prehajanje črevesne vsebine v spodnji del črevesa; med znaki so občutek napihnjenosti, bruhanje, hudo zaprtje, izguba apetita in krči
- hemolitično-uremični sindrom, ki se pojavi zaradi razpadanja rdečih krvnih celic (hemoliza), lahko z odpovedjo ledvic ali brez nje
- pancitopenija – nizko število vseh krvnih celic (rdečih in belih krvnih celic ter trombocitov) – ki se pokaže na preiskavah krvi
- obsežna vijolična obarvanja kože (trombotična trombocitopenična purpura)
- oteklost obraza ali jezika
- depresija
- dvojni vid
- bolečine v dojkah
- nepravilno delovanje nadledvičnih žlez – to lahko povzroči šibkost, utrujenost, izgubo apetita, spremembo barve kože
- nepravilno delovanje žleze hipofize – to lahko povzroči nizko koncentracijo nekaterih hormonov, ki vplivajo na delovanje moških ali ženskih spolnih organov
- težave s sluhom
- psevdaldosteronizem, ki povzroči zvišan krvni tlak z nizko koncentracijo kalija (se pokaže pri preiskavah krvi)

#### Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- nekateri bolniki so po jemanju zdravila Posakonazol AHCL poročali tudi o občutku zmedenosti.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, to povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestri. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Posakonazol AHCL**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

- Če vam več kot 30 dni po prvem odprtju stekleničke v njej ostane še nekaj suspenzije, tega zdravila ne smete več uporabljati. Stekleničko z morebitno preostalo suspenzijo vrnite v lekarno.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Posakonazol AHCL**

Učinkovina je posakonazol. En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 40 miligramov posakonazola.

Pomožne snovi v suspenziji so makrogolglicerol hidroksistearat, natrijev citrat dihidrat, citronska kislina monohidrat, emulzija simetikona (vsebuje polidimetilsiloksan, polietilenglikol sorbitan tristearat, metilcelulozo, silikagel, polietilenglikol stearat, sorbinsko kislino (E200), benzojsko kislino (E210) in žveplovo kislino (E513)), ksantanski gumi (E415), natrijev benzoat (E211), tekoča glukoza, glicerol (E422), titanov dioksid (E171), aroma jagode (vsebuje propilenglikol) in prečiščena voda.

### **Izgled zdravila Posakonazol AHCL in vsebina pakiranja**

Posakonazol AHCL je bela do belkasta dobro tekoča suspenzija, pakirana v steklenički iz rjavega stekla. Vsaki steklenički je priložena odmerna žlička za odmerjanje 2,5 in 5 ml peroralne suspenzije.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50  
95-200 Pabianice  
Poljska

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

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

Wessling Hungary Kft.  
Anonymus u 6  
H-1045 Budimpešta  
Madžarska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}**

**Drugi viri informacij**

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