



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije



### SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

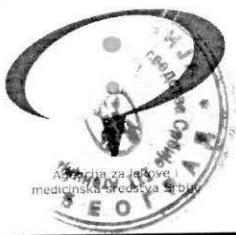
**Noxafil®, oralna suspenzija, 40mg/mL,**  
**Pakovanje: bočica staklena, 1x105 mL**

Proizvođač: **SCHERING PLOUGH**

Adresa: **Rue Louis Pasteur , Hérouville-Saint-Clair, Francuska**

Podnositelj zahteva: **MERCK SHARP & DOHME D.O.O.**

Adresa: **Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd- Novi Beograd**



## 1. IME LEKA

Noxafil® 40 mg/mL oralna suspenzija

INN: posakonazol

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mL oralne suspenzije sadrži 40 mg posakonazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Ovaj lek sadrži približno 1,75 g glukoze na 5 mL suspenzije.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti poglavlje 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Suspenzija bele boje sa mogućim prisustvom bezbojnih do belih čestica.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Noxafil, oralna suspenzija je indikovana u lečenju sledećih gljivičnih infekcija kod odraslih osoba (videti poglavlje 5.1):

- Invazivna aspergiloza kod pacijenata koji ne reguju na lečenje amfotericinom B ili itrakonazolom, ili kod pacijenata koji ne podnose ove lekove;
- Fuzarioza kod pacijenata koji ne reaguju na lečenje amfotericinom B, ili kod pacijenata koji ne podnose amfotericin B;
- Hromoblastomikoza i micetom kod pacijenata koji ne reaguju na lečenje itrakonazolom, ili kod pacijenata koji ne podnose itrakonazol;
- Kokcidiomikoza kod pacijenata koji ne reaguju na lečenje amfotericinom B, itrakonazolom ili flukonazolom, ili kod pacijenata koji ne podnose ove lekove;
- Orofaringealna kandidijaza: kao prva linija lečenja pacijenata sa teškim oblikom bolesti, ili imunokompromitovanih pacijenata kod kojih se očekuje slab odgovor na topikalnu terapiju.

Izostanak odgovora na lečenje se definiše kao napredovanje infekcije, ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana primene terapijskih doza delotvornih antimikotika.

Noxafil oralna suspenzija je indikovana i u profilaksi invazivnih gljivičnih infekcija kod sledećih pacijenata:

- Pacijenti sa akutnom mijeloidnom leukemijom (AML), ili mijelodisplastičnim sindromima (MDS) koji primaju hemoterapiju za postizanje remisije bolesti, za koju se očekuje da će izazvati dugotrajnu neutropenu, i kod kojih postoji visok rizik da će razviti invazivnu gljivičnu infekciju;



- 
- Primaoci matičnih ćelija hematopoeze koji primaju visoke doze imunosupresivne terapije, zbog reakcije protiv primaoca (*graft versus host disease*) i kod kojih postoji veliki rizik da će razviti invazivnu gljivičnu infekciju.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lečenje mora da započne lekar sa iskustvom u lečenju gljivičnih infekcija, ili pružanju medicinske nege visokorizičnim pacijentima, kod kojih je posakonazol indikovan kao profilaktička terapija.

##### Doziranje

Doze koje se preporučuju su prikazane u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Preporučene doze zavisno od indikacije

Indikacija	Doza i trajanje lečenja (videti poglavlje 5.2)
Refraktarne invazivne gljivične infekcije (IGI)/ Pacijenti sa IGI koji ne podnose lečenje lekovima iz prve linije lečenja	200 mg (5 mL) četiri puta dnevno. Alternativa za bolesnike koji podnose hranu ili dodatke ishrani je doza od 400 mg (10 mL) dvaput dnevno tokom ili neposredno nakon obroka ili dodatka ishrani. Trajanje lečenja zavisi od težine osnovne bolesti, oporavka nakon imunosupresije i kliničkog odgovora.
Orofaringealna kandidijaza	Udarna doza od 200 mg (5 mL) jednom dnevno prvog dana, a zatim 100 mg (2,5 mL) jednom dnevno tokom sledećih 13 dana. Svaka doza leka Noxafil daje se tokom ili odmah nakon obroka ili uz dodatak ishrani kod pacijenata koji ne mogu da uzimaju hranu, da bi se poboljšala oralna apsorpcija i osigurala adekvatna izloženost leku.
Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija	200 mg (5 mL) tri puta dnevno. Svaka doza leka Noxafil daje se tokom ili odmah nakon obroka ili uz dodatak ishrani kod pacijenata koji ne mogu uzimati hranu, da bi se poboljšala oralna apsorpcija i osigurala adekvatna izloženost leku. Trajanje lečenja zavisi od oporavka od neutropenije ili imunosupresije. Kod pacijenata sa akutnom mijeloidnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromima, profilaksu lekom Noxafil treba započeti nekoliko dana pre očekivanog početka neutropenije, i nastaviti tokom 7 dana nakon što broj neutrofila poraste na 500 ćelija po mm <sup>3</sup> .

##### Posebne populacije

###### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega uticati na farmakokinetiku posakonazola pa se ne preporučuje prilagođavanje doze (videti poglavlje 5.2).

###### *Oštećenje funkcije jetre*

Ograničeni podaci o uticaju oštećenja funkcije jetre (uključujući hroničnu bolest jetre klase C prema Child-Pugh klasifikaciji) na farmakokinetiku posakonazola pokazuju povećanu izloženost u plazmi u poređenju sa ispitnicima sa normalnom funkcijom jetre, ali ne ukazuju na potrebu prilogođavanja doze (videti poglavља 4.4 i 5.2). Preporučuje se oprez zbog moguće veće izloženosti leku u plazmi.



### Pedijatrijska populacija

Podnošljivost i efikasnost kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitivana. Trenutno dostupni podaci su opisani u poglavljima 5.1 i 5.2, ali se ne može dati preporuka o doziranju.

### Način primene

Za oralnu primenu.

Oralna suspenzija se pre upotrebe mora dobro promućkati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivni sastojak ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Istovremena primena ergot alkaloida (videti poglavlje 4.5).

Istovremena primena supstrata enzima CYP3A4 kao što su terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin ili hinidin, budući da može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi i time do produženja QTc intervala, a u retkim slučajevima i do *torsade de pointes* (videti poglavlja 4.4 i 4.5).

Istovremena primena inhibitora HMG-CoA reduktaze, kao što su simvastatin, lovastatin i atorvastatin (videti poglavlje 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Preosetljivost

Nema saznanja o ukrštenoj preosetljivosti između posakonazola i drugih azolskih antifungalnih sredstava. Potreban je oprez pri propisivanju leka Noxafil pacijentima sa preosetljivošću na druge azole.

#### Hepatotoksičnost

Tokom lečenja posakonazolom opisani su slučajevi reakcija jetre (npr. blago do umereno povišena vrednost ALT, AST, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina i/ili kliničkog hepatitisa). Povišeni rezultati testova funkcija jetre obično bi se vratili na normalne vrednosti po prekidu lečenja, a u nekim slučajevima bi se normalizovali i bez prekida lečenja. Retko su prijavljene teže reakcije na nivou jetre sa fatalnim ishodom. Posakonazol se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem jetre zbog ograničenog kliničkog iskustva i potencijalno veće koncentracije posakonazola u plazmi kod tih bolesnika (videti poglavlja 4.2 i 5.2).

#### Praćenje funkcije jetre

Pre početka i tokom terapije posakonazolom je potrebno proceniti testove funkcije jetre. Pacijenti koji razviju promene u funkciji jetre tokom lečenja lekom Noxafil, moraju se rutinski nadzirati zbog mogućeg razvoja težeg oštećenja funkcije jetre. Zbrinjavanje tih pacijenata uključuje laboratorijsku procenu funkcija jetre (naročito testove funkcije jetre i bilirubin). Mora se razmotriti mogućnost prekida terapije lekom Noxafil, u slučaju da nastupe klinički znakovi i simptomi koji ukazuju na razvoj bolesti jetre.

#### Producenje QTc intervala

Primena nekih azola povezuje se sa produženjem QTc intervala. Lek Noxafil se ne sme primenjivati istovremeno sa lekovima koji su supstrati enzima CYP3A4, i za koje se zna da produžuju QTc interval (videti poglavlja 4.3 i 4.5). Lek Noxafil bi trebalo primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa pro-



---

aritmijskim stanjima, kao što su:

- urođeno ili stečeno produženje QTc intervala,
- kardiomiopatija, naročito uz prisutnu srčanu insuficijenciju,
- sinusna bradikardija,
- postojeće simptomatske aritmije,
- istovremena primena lekova za koje se zna da produžuju QTc interval (pored lekova navedenih u poglavlju 4.3).

Poremećaje koncentracije elektrolita, naročito kalijuma, magnezijuma ili kalcijuma, trebalo bi pratiti i korigovati po potrebi pre i tokom lečenja posakonazolom.

Posakonazol je inhibitor enzima CYP3A4, i sme se primenjivati samo u posebnim okolnostima tokom lečenja drugim lekovima koje metaboliše CYP3A4 (videti poglavlje 4.5).

#### Poremećaj gastrointestinalne funkcije

Postoje ograničeni podaci o farmakokineticima kod pacijenata sa teškim poremećajima gastrointestinalne funkcije (poput teške dijareje). Pacijente sa teškom dijarejom ili povraćanjem treba strogo nadzirati zbog mogućeg naglog pojavljivanja gljivičnih infekcija.

Rifamicinski antibiotici (rifampicin, rifabutin), određeni antikonvulzivni lekovi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidon), efavirenz i cimetidin

Koncentracija posakonazola može biti značajno snižena u kombinaciji sa ovim lekovima, pa bi trebalo izbegavati istovremenu primenu posakonazola, osim u slučaju kada je očekivana korist od takvog lečenja za pacijenata veća od rizika (videti poglavlje 4.5).

#### Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži oko 1,75 g glukoze na 5 mL suspenzije. Pacijenti sa malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smeju da uzimaju ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Uticaj drugih lekova na posakonazol

Posakonazol se metaboliše UDP glukuronidacijom (enzimi 2. faze) i supstrat je efluksa p-glikoproteina (P-gp) *in vitro*. Stoga inhibitori (npr. verapamil, ciklosporin, hinidin, klaritromicin, eritromicin, itd.) koji se razgrađuju istim metaboličkim putem, mogu povećati, odnosno induktori (npr. rifampicin, rifabutin, određeni antikonvulzivni lekovi, itd.), mogu smanjiti koncentraciju posakonazola u plazmi.

*Rifabutin* (300 mg jednom dnevno) snižava  $C_{max}$  (maksimalna koncentracija u plazmi) posakonazola na 57%, a PIK (područje ispod krive koncentracije u plazmi u vremenu) na 51%. Istovremenu upotrebu posakonazola i rifabutina kao i sličnih induktora (npr. rifampicina) treba izbegavati, osim u slučaju kada je korist od lečenja za pacijenta veća od rizika. Videti, takođe, dalji tekst o uticajima posakonazola na koncentraciju rifabutina u plazmi.

*Efavirenz* (400 mg jednom dnevno) snižava  $C_{max}$  posakonazola za 45%, PIK za 50%. Istovremenu upotrebu posakonazola i efavirensa treba izbegavati, osim u slučaju kada je korist od lečenja za pacijenta veća od rizika.

#### Fosamprenavir

Kombinacija fosamprenavira i posakonazola može dovesti do sniženja koncentracije posakonazola u plazmi. Ako je istovremena primena neophodna, preporučuje se pažljivo nadziranje



---

zbog moguće nagle pojave gljivičnih infekcija. Primena višekratnih doza fosamprenavira (700 mg dvaput na dan tokom 10 dana) sa oralnom suspenzijom posakonazola (200 mg jednom dnevno prvog dana, 200 mg dvaput na dan drugog dana, a zatim 400 mg dvaput na dan sledećih 8 dana) snizila je  $C_{max}$  posakonazola za 21%, a PIK za 23%. Nije poznat efekat posakonazola na koncentraciju fosamprenavira kada se fosamprenavir primenjuje s ritonavirom.

#### *Fenitoin*

Fenitoin (200 mg jednom dnevno) snižava  $C_{max}$  posakonazola za 41%, a PIK za 50%. Istovremenu upotrebu posakonazola i fenitoina kao i sličnih induktora (npr. karbamazepina, fenobarbitala i primidona) bi trebalo izbegavati, osim u slučaju kada je korist od lečenja za pacijenta veća od rizika.

*Antagonisti  $H_2$  receptora i inhibitori protonске pumpe:* Koncentracije posakonazola u plazmi ( $C_{max}$  i PIK) su bile snižene za 39% kad je posakonazol primenjivan istovremeno sa cimetidinom (400 mg dva puta dnevno), zbog smanjene resorpcije koja je verovatno posledica smanjenog lučenja želudačne kiseline. Istovremenu upotrebu posakonazola i antagonista  $H_2$  receptora bi trebalo izbegavati, ako je to moguće. Slično tome, primena 400 mg posakonazola sa esomeprazolom (40 mg na dan) snizila je prosečnu  $C_{max}$  za 46%, a PIK za 32% u poređenju sa primenom samog posakonazola u dozi od 400 mg. Ako je moguće, istovremenu primenu posakonazola i inhibitora protonске pumpe treba izbegavati.

*Hrana:* Hrana značajno povećava resorpciju posakonazola (videti poglavlja 4.2 i 5.2).

#### Uticaj posakonazola na druge lekove

Posakonazol je snažan inhibitor enzima CYP3A4. Istovremena primena posakonazola sa CYP3A4 supstratima može rezultovati visokim koncentracijama CYP3A4 supstrata što je dokazano pri upotrebi takrolimusa, sirolimusa, atazaravira i midazolama. Preporučuje se oprez tokom istovremene primene posakonazola i supstrata enzima CYP3A4 koji se primenjuju intravenski, jer će možda biti potrebno smanjiti dozu supstrata enzima CYP3A4. Ako se lek Noxafil primenjuje istovremeno sa supstratima enzima CYP3A4 koji se primenjuju peroralno, a za koje porast u koncentraciji u plazmi može biti povezan sa razvojem neprihvatljivih neželjenih reakcija, preporučuje se strogi nadzor koncentracije supstrata enzima CYP3A4 u plazmi, i praćenje neželjenih reakcija i prilagođavanje doze po potrebi. Sprovedeno je nekoliko ispitivanja interakcija na zdravim dobrovoljcima kod kojih su bili viši nivoi posakonazola nego kod pacijenata koji su dobijali istu dozu. Dejstvo posakonazola na CYP3A4 supstrate može biti smanjen kod pacijenata u odnosu na zdrave dobrovoljce i očekuje se da varira u zavisnosti od pacijenata usled različitog nivoa izloženosti posakonazolu. Uticaj istovremene primene posakonazola na koncentraciju supstrata CYP3A4 u plazmi može biti promenljiv kod istog bolesnika, osim ako se posakonazol ne primenjuje na strogo standardizovan način sa hranom, s obzirom na veliki uticaj hrane na izloženost posakonazolu (videti poglavlje 5.2).

#### *Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin i hinidin (supstrati enzima CYP3A4)*

Istovremena upotreba posakonazola i terfenadina, astemizola, cisaprida, pimozida, halofantrina ili hinidina je kontraindikovana. Istovremena primena može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi, što dovodi do produženja QT intervala i retke pojave *torsades de pointes* (videti poglavlje 4.3).

#### *Ergot alkaloidi*

Posakonazol može povećati koncentraciju ergot alkaloida (ergotamina i dihidroergotamina) u plazmi, što može izazvati ergotizam. Istovremena upotreba posakonazola i ergot alkaloida je kontraindikovana (videti poglavlje 4.3).

#### *Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem enzima CYP3A4 (npr. simvastatin, lovastatin i*



#### *atorvastatin)*

Posakonazol može povećati koncentraciju inhibitora reduktaze HMG-CoA u plazmi koji se metabolišu enzimom CYP3A4. Lečenje inhibitorima reduktaze HMG-CoA bi trebalo prekinuti tokom lečenja posakonazolom, jer su povećane koncentracije u plazmi bile povezane sa rabdomiolizom (videti poglavlje 4.3).

#### *Vinka alkaloidi*

Posakonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi (npr. vinkristina i vinblastina), što može dovesti do neurotoksičnosti. Stoga bi istovremenu upotrebu posakonazola i vinka alkaloida trebalo izbegavati, osim u slučaju da je korist takvog lečenja za pacijenata veća od rizika. Ako se ovi lekovi upotrebljavaju istovremeno, onda se preporučuje prilagođavanje doze vinka alkaloida.

#### *Rifabutin*

Posakonazol povećava  $C_{max}$  rifabutina za 31%, a PIK za 72%. Istovremenu upotrebu posakonazola i rifabutina bi trebalo izbegavati, osim u slučaju da je korist takvog lečenja veća od rizika (videti takođe prethodni tekst o uticaju rifabutina na koncentraciju posakonazola u plazmi). Ako se ovi lekovi upotrebljavaju istovremeno, preporučuje se strogi nadzor krvne slike i neželjenih reakcija povezanih sa povišenom koncentracijom rifabutina (npr. uveitis).

#### *Sirolimus*

Prilikom primene oralne suspenzije posakonazola (400 mg dva puta dnevno, 16 dana) došlo je do povećanja  $C_{max}$  leka sirolimusa (primjenjenog u jednoj dozi od 2 mg jednom dnevno) u proseku 6,7 puta, a PIK se povećao 8,9 puta (raspon od 3,1-17,5 puta), kod zdravih ljudi. Interakcija posakonazola i sirolimusa kod pacijenata je nepoznata, ali se pretpostavlja da je različita zbog različite izloženosti pacijenata posakonazolu. Istovremena primena leka posakonazol i leka sirolimus se ne preporučuje i trebalo bi je izbegavati kad god je to moguće. Ako se istovremena upotreba ne može izbeći, preporučuje se da se doza leka sirolimus izrazito smanji u vreme započinjanja terapije lekom posakonazol. Takođe se preporučuje učestalo praćenje koncentracije sirolimusa u punoj krvi. Koncentraciju sirolimusa treba meriti u trenutku započinjanja terapije, tokom istovremene upotrebe i tokom prestanka terapije lekom posakonazol. Pritom treba adekvatno prilagođavati dozu sirolimusa. Primećeno je da je odnos između koncentracije sirolimusa i PIK promenjen tokom istovremene terapije lekom posakonazol. Kao rezultat toga koncentracija sirolimusa koja ulazi u opseg uobičajenih terapijskih doza, može imati sub-terapijski efekat. Zbog toga treba postići više koncentracije iz opsega uobičajenih terapijskih doza, ali ih treba pažljivo pratiti, i posebnu pažnju обратити на kliničke znake i simptome, laboratorijske parametre i biopsiju tkiva.

#### *Ciklosporin*

Kod pacijenata koji su nakon transplantacije srca primali ciklosporin, oralna suspenzija posakonazola je u dozi od 200 mg jednom dnevno povećala koncentraciju ciklosporina, zbog čega je bilo potrebno smanjiti dozu. U kliničkim ispitivanjima efikasnosti leka opisani su slučajevi u kojima je porast nivoa ciklosporina doveo do ozbiljnih neželjenih reakcija, uključujući nefrotoksičnost i jedan smrtni slučaj zbog leukoencefalopatije. Kada se započne lečenje posakonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin, dozu ciklosporina bi trebalo smanjiti (npr. na tri četvrtine doze koja se uzima). Nakon toga, nivoe ciklosporina u krvi bi trebalo strogo nadzirati tokom lečenja sa oba leka i po prestanku lečenja posakonazolom, a dozu ciklosporina prilagoditi po potrebi.

#### *Takrolimus*

Posakonazol povećava  $C_{max}$  takrolimusa (u jednoj dozi od 0,05mg/kg telesne mase) za 121%, a PIK za 358%. Klinički značajne interakcije koje su dovele do hospitalizacije i/ili prekida lečenja posakonazolom



---

opisane su u kliničkim ispitivanjima efikasnosti leka. Kada se započinje lečenje posakonazolom kod pacijenata koji već primaju takrolimus, dozu takrolimusa treba smanjiti (npr. na jednu trećinu trenutne doze). Nakon toga koncentraciju takrolimusa treba pažljivo kontrolisati tokom istovremenog lečenja sa ta dva leka, potom nakon prekida lečenja posakonazolom, a dozu takrolimusa prilagoditi po potrebi.

#### *Inhibitori HIV proteaze*

S obzirom da su inhibitori HIV proteaze CYP3A4 supstrati, očekuje se da će posakonazol povećati koncentraciju ovih antiretrovirusnih lekova u plazmi. Nakon istovremene terapije oralnom suspenzijom posakonazola (400 mg dva puta dnevno) i atazanavrom (300 mg jednom dnevno) 7 dana kod zdravih osoba,  $C_{max}$  atazanavira se povećala u proseku 2,6 puta i PIK 3,7 puta (raspon je od 1,2-26 puta). Nakon istovremene terapije oralnom suspenzijom posakonazola (400 mg dva puta dnevno) sa atazanavrom i ritonavirom (300/100 mg jednom dnevno), 7 dana kod zdravih osoba,  $C_{max}$  atazanavira se povećala u proseku za 1,5 puta, i PIK 2,5 puta (raspon je od 0,9-4,1 puta). Zbog istovremene upotrebe posakonazola sa atazanavrom, odnosno atazanavrom i ritonavirom, došlo je do povećanja koncentracije bilirubina u plazmi. Preporučuje se intenzivno praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koji su povezani sa antiretrovirusnim lekovima (koji su supstrati CYP3A4) tokom istovremene terapije lekom posakonazol.

#### *Midazolam i drugi benzodiazepini koje metaboliše enzim CYP3A4*

U ispitivanju vršenom na zdravim dobrovoljcima oralna suspenzija posakonazola primenjena u dozi od 200 mg jednom dnevno tokom 10 dana povećao je PIK intravenski primenjenog midazolama (0,05 mg/kg) za 83%. U drugoj studiji na zdravim dobrovoljcima, ponavljana doza primenjene oralne doze posakonazola (200 mg 2 puta dnevno tokom 7 dana) povećala je  $C_{max}$  intravenski primenjenog midazolama (0,4 mg u pojedinačnoj dozi) u proseku 1,3 puta i PIK 4,6 puta (opseg 1,7-6,4 puta); oralna suspenzija posakonazola u dozi 400 mg 2 puta dnevno tokom 7 dana povećao je  $C_{max}$  intravenski primenjenog midazolama u proseku 1,6 puta i PIK 6,2 puta (opseg 1,6-7,6 puta). Obe doze posakonazola povećale su  $C_{max}$  oralno primenjenog midazolama (2 mg u pojedinačnoj dozi) za 2,2 puta, i PIK 4,5 puta. Takođe, primenjena oralna suspenzija posakonazola (200 mg ili 400 mg) produžila je poluvreme eliminacije midazolama sa 3-4 sata na 8-10 sati tokom istovremene upotrebe. Treba razmotriti mogućnost prilagođavanja doze za sve benzodiazepine koji se metabolišu putem enzima CYP3A4 (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) tokom istovremene upotrebe sa posakonazolom zbog rizika od produžene sedacije.

#### *Blokatori kalcijskih kanala koji se metabolišu putem enzima CYP3A4 (npr. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)*

Preporučuje se česta kontrola zbog mogućeg razvoja neželjenih reakcija i toksičnosti povezanih sa istovremenom upotrebot blokatora kalcijskih kanala i posakonazola. Može biti potrebno prilagoditi doze blokatora kalcijskih kanala.

#### *Digoksin*

Primena drugih azola povezuje se sa povećanjem koncentracije digoksina. S obzirom da posakonazol može povećati koncentraciju digoksina u plazmi, koncentracija digoksina mora da se kontroliše pri započinjanju ili prekidu lečenja posakonazolom.

#### *Sulfonilurea*

Koncentracija glukoze smanjila se kod nekih zdravih dobrovoljaca kad se glipizid primenjivao istovremeno sa posakonazolom. Preporučuje se kontrola koncentracije glukoze kod dijabetičara.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo na odraslima.



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije



#### 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

##### Trudnoća

Nema dovoljno informacija o primeni posakonazola kod trudnica. Ispitivanja kod životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti poglavlje 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja posakonazolom. Posakonazol se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim u slučaju da je korist od lečenja za majku nesumnjivo veća od potencijalnog rizika za plod.

##### Dojenje

Posakonazol se izlučuje u mleku ženki pacova (videti poglavlje 5.3). Izlučivanje posakonazola u mleku dojilja nije ispitivano. Dojenje mora da se prekine sa početkom lečenja posakonazolom.

##### Plodnost

Posakonazol nije imao uticaja na plodnost mužjaka pacova pri dozi do najviše 180 mg/kg (što je 1,7 puta više od režima doziranja 400 mg dva puta na dan, izračunato na osnovu koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca) niti na plodnost ženki pacova pri dozi do najviše 45 mg/kg (što je 2,2 puta više od režima doziranja 400 mg dva puta na dan). Nema kliničkog iskustva kojim bi se mogao proceniti uticaj posakonazola na plodnost kod ljudi.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu vršena ispitivanja uticaja posakonazola na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Budući da su kod primene posakonazola prijavljene neke neželjene reakcije koje potencijalno mogu uticati na upravljanje vozilima ili rad na mašinama (npr. vrtoglavica, somnolenciju itd.), potreban je oprez.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Bezbednost oralne suspenzije posakonazola ispitivana je kod više od 2400 pacijenata i zdravih dobrovoljaca u kliničkim ispitivanjima i tokom postmarketinškog praćenja. Najčešće prijavljivane ozbiljne neželjene reakcije koje su u vezi sa primenom lekom bile su mučnina, povraćanje, dijareja, pireksija i povišen bilirubin.

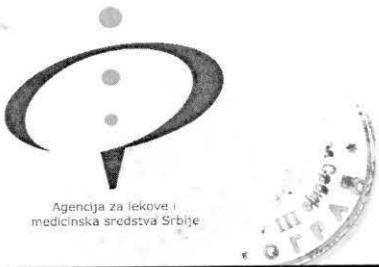
Bezbednost tableta posakonazola je ispitivana u kliničkim studijama na 336 pacijenata i zdravih dobrovoljaca. Bezbednosni profil je bio sličan kao i sa oralnom suspenzijom.

##### Tablearni prikaz neželjenih reakcija

Prema organskim sistemima, neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti u sledeće kategorije: veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10.000$ ); nepoznata.

*Tabela 2: Neželjene reakcije klasifikovane po sistemima organa i učestalosti*

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Česta:	neutropenija
Povremena:	trombocitopenija, leukopenija, anemija, eozinofilija, limfadenopatija
Retka:	hemolitičko-uremički sindrom, trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, koagulopatija, hemoragija



<b>Imunološki poremećaji</b>	
Povremena:	alergijska reakcija
Retka:	reakcija preosetljivosti
<b>Endokrinološki poremećaji</b>	
Retka:	insuficijencija nadbubrežne žlezde, pad koncentracije gonadotropina u krvi
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
Česta:	poremećaj ravnoteže elektrolita, anoreksija, hipokalijemija
Povremena:	hiperglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Retka:	psihotični poremećaj, depresija
Nepoznata	stanje konfuzije
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Česta:	parestezija, vrtoglavica, pospanost, glavobolja
Povremena:	konvulzije, neuropatija, hipoestezija, tremor, afazija, insomnija
Retka:	cerebrovaskularni događaji, encefalopatija, periferna neuropatija, sinkopa
<b>Poremećaji na nivou oka</b>	
Povremena:	zamagljen vid
Retka:	diplopija, skotom
<b>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</b>	
Retka:	oštećenje slуха
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Povremena:	produženje QT intervala <sup>§</sup> , patološki promenjen EKG <sup>§</sup> , palpitacije, bradicardija, supraventrikularne ekstrasistole, tahikardija
Retka:	<i>torsades de pointes</i> , iznenadna smrt, ventrikularna tahikardija, kardiorespiratorni zastoj, srčana insuficijencija, infarkt miokarda
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Povremena:	hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis
Retka:	plućna embolija, duboka venska tromboza
<b>Respiratori, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Povremena	Kašalj, epistaksa, štucanje, pleuralni bol
Retka:	plućna hipertenzija, intersticijska pneumonija, pneumonitis
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Veoma česta	mučnina
Česta:	povraćanje, bol u trbušu, dijareja, dispepsijska, suva usta, nadutost, konstipacija
Povremena:	Pankreatitis, gastroezofagealna regfluksna bolest,



Retka:	edem usta krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, ileus
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b> Česta: Povremena:	povišeni rezultati vrednosti funkcija jetre (uključujući ALT, AST, bilirubin, alkalnu fosfatazu, GGT) hepatocelularno oštećenje, hepatitis, žutica, hepatomegalija insuficijencija jetre, holestatski hepatitis, holestaza, hepatosplenomegalija, osetljivost jetre, asteriks
<b>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</b> Česta: Povremena: Retka:	Osip, svrab ulceracije u ustima, alopecija Stivens-Džonsonov sindrom, vezikularni osip
<b>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</b> Povremena:	bol u leđima, bol u ekstremitetima
<b>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</b> Povremena: Retka:	akutna insuficijencija bubrega, insuficijencija bubrega, povišen nivo kreatinina u krvi renalna tubularna acidozna, intersticijski nefritis
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki</b> Povremena: Retka:	poremećaji menstrualnog ciklusa bol u dojkama
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka</b> Česta: Povremena: Retka:	pireksija (groznica), astenija, umor edem, bol, jeza, slabost, zapaljenje sluznica edem jezika, edem lica
<b>Laboratorijska ispitivanja</b> Povremena:	promene u sadržaju/koncentraciji leka

<sup>§</sup>Videti poglavljje 4.4.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Hepatobilijarni poremećaji*

Tokom postmarketinškog praćenja prijavljeno je ozbiljno oštećenje jetre sa fatalnim ishodom (videti poglavljje 4.4.)

#### Prijavljanje neželjenih reakcija

Prijavljanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno, jer se tako omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agenca za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija

Broj rešenja: 515-01-02259-14-001 od 24.03.2015. za lek Noxafil®, oralna suspenzija, 105mL, (40mg/mL)



fax: + 381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih ispitivanja, pacijenti koji su primali posakonazol u dozama do 1600 mg dnevno, nisu imali ništa drugačije neželjene reakcije na lek od onih prijavljenih kod pacijenata koji su primali niže doze. Slučajno predoziranje bilo je prijavljeno kod jednog pacijenata koji je uzimao 1200 mg dva puta dnevno tokom 3 dana. Istraživač nije primetio nikakve neželjene reakcije.

Posakonazol se ne može ukloniti hemodializom. Nema specifične terapije u slučaju predoziranja posakonazolom. Može se razmotriti pružanje suportivnih mera.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antimikotici za sistemsku primenu – derivati triazola

**ATC kod:** J02AC04

#### Mehanizam dejstva

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

#### Mikrobiologija

Pokazalo se da posakonazol *in vitro* deluje protiv sledećih mikroorganizama: vrsta *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), vrsta *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*, i vrsta *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, i *Rhizopus*. Mikrobiološki podaci ukazuju da je posakonazol efikasan protiv vrsta *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, međutim, trenutno nema dovoljno kliničkih podataka da bi se mogla proceniti efikasnost posakonazola protiv ovih uzročnika.

#### Rezistencija

Identifikovani su klinički izolati sa smanjenom osetljivošću na posakonazol. Glavni mehanizam rezistencije je razvoj supstitucije u cilnjom proteinu, CYP51.

#### Epidemiološke granične vrednosti (ECOFF, engl. Epidemiological Cut-off) za *Aspergillus* spp.

ECOFF vrednosti za posakonazol prema kojima se razlikuje populacija divljeg tipa od izolata sa stečenom rezistencijom određene su metodologijom propisanom od strane Evropskog odbora za testiranje osetljivosti na antibiotike (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

EUCAST ECOFF vrednosti:

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

Broj rešenja: 515-01-02259-14-001 od 24.03.2015. za lek Noxafil®, oralna suspenzija, 105mL, (40mg/mL)



Trenutno nema dovoljno podataka prema kojima bi se odredile kliničke granične vrednosti za vrstu roda *Aspergillus*.

#### Granične vrednosti

Granične vrednosti MIK-a za posakonazol određene od strane Evropskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [osetljiv (S); rezistentan (R)], su:

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

Dostupni podaci su nedovoljni za određivanje graničnih vrednosti MIK-a za druge gljivice iz vrste *Candida*.

#### Kombinacija sa drugim antifungalnim sredstvima

Primena kombinovanog antifungalnog lečenja ne bi smela smanjiti efikasnost kako posakonazola tako i drugih lekova; međutim, trenutno nema nikakvih kliničkih dokaza da će kombinovano lečenje doneti dodatnu korist.

#### Farmakokinetički / Farmakodinamski odnosi

Primećena je korelacija između ukupne izloženosti leku podeljene sa minimalnom inhibitornom koncentracijom (PIK/MIK) i kliničkog ishoda. Kritični odnos za ispitanike sa *Aspergillus* infekcijama iznosio je ~200. Posebno je važno postići maksimalne koncentracije u plazmi pacijenata inficiranih gljivicom *Aspergillus* (vidi poglavlja 4.2 i 5.2 o preporučenim dozama i uticaju hrane na resorpciju).

#### Klinička iskustva

##### Sažetak ispitivanja posakonazol oralne suspenzije

###### *Invazivna aspergiloza*

U nekomparabilnom ispitivanju posakonazola kao poslednjeg mogućeg lečenja procenjivana je peroralna primena 800 mg posakonazola dnevno u podeljenim dozama u lečenju invazivne aspergiloze refrakterne na amfotericin B (uključujući lipozomalne preparate) ili itrakonazol ili kod pacijenata koji nisu podnosili ove lekove (Studija 0041). Klinički rezultati poređeni su sa onima u spoljnoj kontrolnoj grupi oblikovanoj na osnovu retrospektivnog pregleda medicinske dokumentacije. Spoljna kontrolna grupa uključila je 86 pacijenata koji su se lečili dostupnom terapijom (kao gore) uglavnom u isto vreme i na istim mestima kao i pacijenti lečeni posakonazolom. Većina slučajeva aspergiloze smatrala se refrakternom na prethodno lečenje kako u grupi lečenoj posakonazolom (88%) tako i u spoljnoj kontrolnoj grupi (79%).

Kao što je prikazano u Tabeli 3, uspešan terapijski odgovor (potpuno ili delimično povlačenje bolesti) na kraju lečenja primećen je kod 42% pacijenata lečenih posakonazolom u odnosu na 26% ispitanih u spoljnoj kontrolnoj grupi. Međutim, kako ovo nije bilo prospективno, randomizirano, kontrolisano ispitivanje, sva upoređivanja sa spoljnom kontrolnom grupom moraju se razmatrati sa oprezom.

**Tabela 3.** Ukupna efikasnost oralne suspenzije posakonazola na kraju lečenja pacijenata sa invazivnom aspergilosom u poređenju sa spoljnom kontrolnom grupom



Agencija za lekove  
i medicinska sredstva Srbije

	Oralna posakonazola suspenzija	Spoljna kontrolna grupa
Ukupni odgovor	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Uspeh po vrsti uzročnika</b>		
Sve mikološki potvrđene vrste <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>Uključuje druge manje česte vrste ili nepoznate vrste.

#### Vrste *Fusarium*

11 od 24 pacijenata koji su imali dokazanu ili verovatnu fuzariozu uspešno je lečeno posakonazolom u dozi od 800 mg dnevno u podeljenim dozama tokom prosečno (medijana) 124 dana, a najduže 212 dana. Od 18 pacijenata koji nisu podnosili, ili su imali infekciju refraktornu na amfotericin B ili itrakonazol, 7 je imalo terapijski odgovor.

#### *Hromoblastomikoza/micetom*

9 od 11 pacijenata uspešno je lečeno posakonazolom u dozi od 800 mg dnevno u podeljenim dozama tokom prosečno (medijana) 268 dana, a najduže 377 dana. Pet od ovih pacijenata imalo je hromoblastomikozu uzrokovanoj *Fonsecaea pedrosoi*, a 4 je imalo micetom, uglavnom uzrokovanoj vrstom *Madurella*.

#### *Kokcidiodomikoza*

11 od 16 pacijenata uspešno je lečeno (na kraju lečenja prisutno potpuno ili delimično povlačenje znakova i simptoma prisutnih na početku lečenja) oralnom suspenzijom posakonazola u dozi od 800 mg dnevno u podeljenim dozama tokom (medijana) 296 dana, a najduže 460 dana.

#### *Lečenje orofaringealne kandidijaze osetljive na azole*

Sprovedeno je randomizirano, kontrolisano ispitivanje kod pacijenata inficiranih HIV-om sa orofaringealnom kandidijazom osetljivom na azole (kod većine pacijenata na početku ispitivanja izolovana je *C. albicans*), u kojem ispitivači nisu znali koja je terapija dodeljena kom bolesniku. Primarna varijabla efikasnosti bila je stopa kliničkog uspeha (definisana kao izlječenje ili poboljšanje) nakon 14 dana lečenja. Pacijenti su bili lečeni oralnom suspenzijom posakonazola ili flukonazola (oba leka su se primenjivala na sledeći način: 100 mg dva puta dnevno 1. dana, a nakon toga 100 mg jednom dnevno tokom 13 dana).

Stope kliničkog odgovora u ovom ispitivanju prikazane su niže u Tabeli 4.

Pokazalo se da s obzirom na uspeh kliničkog odgovora posakonazol nije inferioran u odnosu na flukonazol 14-og dana lečenja i 4 nedelje nakon završetka lečenja.

**Tabela 4.** Stope kliničkog uspeha u lečenju orofaringealne kandidijaze



Agenција за лекове и  
медицинска средства Србије

Završna tačka	Posakonazol	Flukonazol
Stopa kliničkog uspeha 14-og dana lečenja	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Stopa kliničkog uspeha 4 nedelje nakon završetka lečenja	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Stopa kliničkog uspeha definisana je kao broj slučajeva kod kojih se procenilo da postoji klinički odgovor (izlečenje ili poboljšanje) podeljen sa ukupnim brojem slučajeva prikladnih za analizu.

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

Dva randomizirana kontrolisana ispitivanja profilaktičke primene sprovedena su kod pacijenata kod kojih je postojao visok rizik za razvoj invazivnih gljivičnih infekcija.

U ispitivanju 316 radilo se o randomiziranom dvostrukom-slepom ispitivanju primene oralne suspenzije posakonazola (200 mg tri puta dnevno) i kapsula flukonazola (400 mg jedanput dnevno) kod primaoca alogeničnih hematopoetskih maticnih ćelija koji su imali reakciju domaćina protiv primaoca (GVHD). Primarni završni ishod u merenju efikasnosti bila je incidencija dokazane/verovatne IGI 16 nedelja nakon randomizacije, prema oceni nezavisnog veća spoljnog stručnjaka koji nisu znali koju je terapiju primao pojedini pacijent. Ključni sekundarni završni ishod bila je incidencija dokazane/verovatne IGI tokom perioda lečenja (od prve do zadnje doze ispitivanog leka + 7 dana). Većina uključenih pacijenata (377/600, [63 %]) je na početku ispitivanja imala akutni stepen 2 ili 3 ili opsežnu hroničnu GVHD (195/600, [32.5 %]). Lečenje je prosečno trajalo 80 dana za posakonazol, a 77 dana za flukonazol.

Ispitivanje 1899 bilo je randomizirano ispitivanje oralne suspenzije posakonazola (200 mg tri puta dnevno) i suspenzije flukonazola (400 mg jedanput dnevno) ili oralnog rastvora itrakonazola (200 mg dva puta dnevno) kod neutropeničnih pacijenata koji su primali citotoksičnu hemioterapiju zbog akutne mijeloidne leukemije ili mijelodisplastičkog sindroma, u kojem ispitivači nisu znali kojem je pacijentu dodeljena koja terapija. Primarni završni ishod u merenju efikasnosti bila je incidencija dokazane/verovatne IGI prema oceni veća nezavisnih spoljnih stručnjaka tokom trajanja lečenja. Ključni sekundarni završni ishod bila je incidencija dokazane/verovatne IGI 100 dana nakon randomizacije. Najčešća osnovna bolest bila je novodijagnostikovana akutna mijeloidna leukemija (435/602, [72 %]). Prosečno trajanje lečenja posakonazolom iznosilo je 29 dana, a flukonazolom/itrakonazolom 25 dana.

U oba ispitivanja profilaktičke primene, najčešća infekcija koja se pojavila bila je aspergiloza. Rezultati ta dva ispitivanja prikazani su u Tabelama 5 i 6. Kod pacijenata koji su profilaktički primali posakonazol infekcija *Aspergillusom* pojavila se ređe nego kod kontrolnih pacijenata.

**Tabela 5.** Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija (IGI).

Ispitivanje	Oralna suspenzija posakonazola	Kontrola <sup>a</sup>	P-vrednost
<b>Udeo (%) pacijenata sa dokazanim/verovatnim IGI</b>			
<b>Period trajanja lečenja<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>Određeni vremenski period<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0.0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0.0740

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

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

b: U ispitivanju 1899 to je bio period od randomizacije do poslednje doze ispitivanog leka + 7 dana; u

ispitivanju 316 to je bio period od prve do poslednje doze ispitivanog leka + 7 dana.

c: U ispitivanju 1899, to je bio period od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u ispitivanju 316 to je bio period od početnog dana ispitivanja do 111. dana od početnog.

d: Svi randomizirani

e: Svi lečeni

**Tabela 6.** Rezultati kliničkih ispitivanja profilakse invazivnih gljivičnih infekcija (IGI).

Ispitivanje	Oralna suspenzija posakonazola	Kontrola <sup>a</sup>
<b>Udeo (%) pacijenata s dokazanom/verovatnom aspergilozom</b>		
<b>Period lečenja<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>Određeni vremenski period<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

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

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

b: U ispitivanju 1899 to je bio period od randomizacije do poslednje doze ispitivanog leka + 7 dana, a u ispitivanju 316 period od prve doze do poslednje doze ispitivanog leka + 7 dana.

c: U ispitivanju 1899, to je bio period od randomizacije do 100 dana nakon randomizacije; u ispitivanju 316 to je bio period od početnog dana ispitivanja do 111. dana od početnog.

d: Svi randomizirani

e: Svi lečeni

U ispitivanju 1899, primećeno je značajno sniženje smrtnosti od svih uzroka u korist posakonazola [POS 49/304 (16 %) nasuprot FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0,048]. Na osnovu procene pomoću Kaplan-Mejerove analize, verovatnoća preživljavanja do 100 dana nakon randomizacije bila je značajno veća kod onih koji su primali posakonazol; to se povećanje preživljavanja pokazalo kada su se analizirali svi uzroci smrti (P= 0,0354) kao i smrti povezane s IGI (P = 0,0209).

Sličan ukupni mortalitet utvrđen je i u ispitivanju 316 (POS, 25 %; FLU, 28 %); međutim, udeo smrti povezanih sa IGI bio je značajno niži u POS grupi (4/301) nego u FLU grupi (12/299; P= 0,0413).

#### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju lečenja invazivnih gljivičnih infekcija 16 pacijenata starosti od 8-17 godina lečeno je sa 800 mg posakonazola dnevno. Na osnovu dostupnih podataka kod ovih 16 pedijatrijskih pacijenata, čini se da je profil bezbednosti bio sličan onome kod pacijenata starosti od 18 i više godina.

Pored toga, 12 pacijenata starosti od 13-17 godina primalo je 600 mg oralne suspenzije posakonazola dnevno u profilaksi invazivnih gljivičnih infekcija (ispitivanja 316 i 1899). Profil bezbednosti kod ovih pacijenata mlađih od 18 godina čini se sličan profilu koji se pokazao kod odraslih. Na osnovu farmakokinetičkih podataka o 10 pedijatrijskih pacijenata iz ove grupe, farmakokinetički profil čini se sličan onom kod pacijenata starih 18 i više godina.

Bezbednost i efikasnost posakonazola nisu se određivale kod pacijenata mlađih od 18 godina.

#### Procena elektrokardiograma

Višestruki EKG nalazi prikupljeni su tokom 12 sati u odgovarajućim vremenskim intervalima pre i tokom primene oralne suspenzije posakonazola (400 mg dva puta dnevno uz obroke bogate mastima) kod 173



---

zdrava dobrovoljca muškog i ženskog pola, starosti od 18 do 85 godina. Nisu primećene klinički relevantne promene u srednjoj vrednosti QTc intervala (Fridericia) u odnosu na osnovne vrednosti.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Posakonazol se resorbuje u medijani  $t_{max}$  od 3 sata (kod pacijenata koji su jeli). Farmakokinetika posakonazola je linearna nakon jednokratne i višekratne primene u dozi do 800 mg kad se uzima uz obrok bogat mastima. Nije primećen dalji porast izloženosti leku kad su se doze povećale na više od 800 mg dnevno kod pacijenata i zdravih dobrovoljaca. Na tašte PIK se povećao manje nego što se povećavao proporcionalno dozi iznad 200 mg. Pokazalo se da kod zdravih dobrovoljaca raspodela ukupne dnevne doze (800 mg) na četiri doze od 200 mg dnevno na tašte, u poređenju sa dve doze od 400 mg dnevno na tašte, povećava izloženost posakonazolu za 2,6 puta.

### Efekti hrane na resorpciju nakon peroralne primene kod zdravih dobrovoljaca

Resorpcija posakonazola značajno se povećala kad je posakonazol u dozi od 400 mg (jednom dnevno) primjenjen tokom ili neposredno nakon obroka s visokim udjelom masti (~ 50 grama masti) u poređenju sa primenom pre jela, uz povećanje  $C_{max}$  za približno 330%, a PIK-a za približno 360%. PIK posakonazola je 4 puta veći kad se primjenjuje uz obrok bogat mastima (~50 g masti) i približno 2,6 puta veći kad se primjenjuje uz nemasni obrok ili dodatak ishrani (14 g masti) u odnosu na primenu na prazan želudac (vidi poglavlja 4.2 i 4.5).

### Distribucija

Posakonazol se polako resorbuje i polako eliminiše uz visok prividni volumen distribucije (1,774 litara) i veže se za proteine u velikom procentu (>98%), uglavnom za serumski albumin.

### Metabolizam

Posakonazol nema nekih važnijih cirkulišućih metabolita i nije verovatno da bi njegova koncentracija bila izmenjena inhibitorima enzima CYP450. Većina cirkulirajućih metabolita posakonazola su glukuronidi, a samo manji deo su oksidativni (posredovani enzimom CYP450) metaboliti. Izlučeni metaboliti u mokraći i stolici čine oko 17% primenjene radioobeležene doze.

### Eliminacija

Posakonazol se sporo izlučuje, uz srednje poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od 35 sati (raspon 20-66 sati). Nakon primene  $^{14}C$ -posakonazola, radioaktivnost se uglavnom otkrila u stolici (77% radiografski označene doze) a izvorno jedinjenje je činilo glavnu komponentu (66% radiografski označene doze). Posakonazol se manjim delom eliminiše putem bubrega, uz 14% radioobeležene doze izlučene mokraćom (<0,2% radioobeležene doze je izvorno jedinjenje). Ravnotežno stanje postiže se nakon 7-10 dana primene višestrukih doza.

### Farmakokinetika kod posebne grupe pacijenata

#### Deca (<18 godina)

Nakon primene 800 mg posakonazola dnevno raspodeljenih u više doza za lečenje invazivnih gljivičnih infekcija, srednja vrednost koncentracija posakonazola u plazmi 12 pacijenata starosti 8-17 godina (776 nanogram/mL) bila je slična onoj kod 194 pacijenata starosti 18-64 godina (817 nanogram/mL). Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za pedijatrijske pacijente mlađe od 8 godina. Slično tome, u profilaktičkim ispitivanjima, srednja vrednost prosečne ravnotežne koncentracije posakonazola (Cav) kod 10 adolescenata (starosti 13-17 godina) bila je uporediva sa Cav kod odraslih ( $\geq 18$  godina starosti).

## Pol

Farmakokinetika posakonazola kod žena uporediva je sa onom kod muškaraca.

### Stariji pacijenti ( $\geq 65$ godina)

Primećen je porast u  $C_{max}$  (26%) i PIK (29%) kod starijih ispitanika (24 ispitanika  $\geq 65$  godina starosti) u odnosu na mlađe ispitanike (24 ispitanika starosti 18-45 godina). Međutim, u kliničkim ispitivanjima efikasnosti, mlađi i stariji pacijenti imali su sličan profil bezbednosti posakonazola.

### Rasa

Zabeležen je lagani pad vrednosti (16%) za PIK i  $C_{max}$  oralne suspenzije posakonazola kod ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bele rase. Međutim, ispitanici crne i bele rase imali su sličan profil bezbednosti posakonazola.

### Oštećenje bubrega

Nakon primene jednokratne doze oralne suspenzije posakonazola, blago ili umereno oštećenje bubrega ( $n=18$ ,  $CI_{cr} \geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) nije uticalo na farmakokinetiku posakonazola, pa prilagođavanje doze nije potrebno. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem bubrega ( $n=6$ ,  $CI_{cr} < 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), PIK posakonazola jako je varirao [ $>96\%$  CV (koeficijent varijanse)] u upoređivanju sa drugim grupama sa bubrežnim oštećenjem [ $<40\%$  CV]. Međutim, kako se posakonazol ne eliminiše u značajnoj količini putem bubrega, ne očekuje se da bi teško oštećenje bubrega uticalo na farmakokinetiku posakonazola i ne preporučuje se prilagođavanje doze. Posakonazol se ne može ukloniti hemodijalizom.

### Insuficijencija jetre

Nakon pojedinačne oralne doze od 400 mg oralne suspenzije posakonazola kod bolesnika sa blagom (Child-Pugh klasa A), umerenom (Child-Pugh klasa B) ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klasa C) (šest po grupi), prosečan PIK bio je 1,3 do 1,6 puta veći u odnosu na odgovarajuće ispitanike iz kontrolne grupe sa normalnom funkcijom jetre. Nisu određivane koncentracije nevezanog leka pa se ne može isključiti da je porast izloženosti nevezanom posakonazolu veći od uočenog porasta ukupnog PIK-a od 60%. Poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) je u odgovarajućim grupama produženo sa približno 27 sati na ~ 43 sata. Ne preporučuje se prilagođavanje doze za bolesnike s blagom do teškom insuficijencijom jetre, ali se savetuje oprez zbog moguće veće izloženosti u plazmi.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kao i kod ostalih azolskih antifungalnih sredstava, efekti povezani sa inhibicijom sinteze steroidnih hormona primećeni su u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza posakonazola. Supresivni efekti na nadbubrežnu žlezdu primećeni su u ispitivanjima toksičnosti na pacovima i psima pri jednakoj ili većoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama kod ljudi.

Neuronska fosfolipidoza razvila se kod pasa koji su primali lek  $\geq 3$  meseca i kod kojih je sistemska izloženost leku bila manja od one koja se postiže terapijskim dozama kod ljudi. Ovaj nalaz nije primećen kod majmuna koji su primali lek tokom godinu dana. U dvanaestomesečnim ispitivanjima neurotoksičnosti na psima i majmunima, nisu primećeni nikakvi funkcionalni efekti na centralni ili periferni nervni sistem pri sistemskoj izloženosti većoj od one koja se postiže tokom lečenja.

Plućna fosfolipidoza koja je dovela do dilatacije i opstrukcije alveola primećena je tokom dvogodišnjeg ispitivanja kod pacova. Ovi nalazi ne ukazuju neophodno na to da lek ima potencijal da izazove slične funkcionalne promene kod ljudi.

U farmakološkim ispitivanjima podnošljivosti višestruke doze kod majmuna, nisu primećeni efekti na

Broj rešenja: 515-01-02259-14-001 od 24.03.2015. za lek Noxafil®, oralna suspenzija, 105mL, (40mg/mL)



---

elektrokardiogram, uključujući QT i QTc intervale, pri sistemskoj izloženosti 4,6 puta većoj od one koja se postiže terapijskim dozama kod ljudi. U farmakološkom ispitivanju podnošljivosti višestrukih doza kod pacova nisu pronađeni ehokardiografski znaci srčane dekompenzacije pri sistemskoj izloženosti 1,4 puta većoj od one koja se postiže tokom lečenja. Primećeno je povišenje sistolnog i arterijskog krvnog pritiska (do 29 mm Hg) pri sistemskoj izloženosti 1,4 puta većoj kod pacova i 4,6 puta većoj kod majmuna od one koja se postiže terapijskim dozama.

Sprovedena su ispitivanja uticaja posakonazola na reprodukciju, perinatalni i postnatalni razvoj kod pacova. Pri manjoj izloženosti od one koja se postiže terapijskim dozama kod ljudi, posakonazol je prouzrokovao koštane varijacije i malformacije, distociju, produženo trajanje gestacije, smanjenu prosečnu veličinu okota i postnatalno preživljavanje. Kod zečeva je posakonazol pokazao embriotoksične efekte pri izloženosti većoj od one koja se postiže terapijskim dozama. Navedeni efekti na reprodukciju, primećeni i kod drugih azolskih antifungalnih sredstava, smatraju se posledicom uticaja terapije na steroidogenezu.

Posakonazol nije pokazao genotoksične efekte u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*. Ispitivanja kancerogenosti nisu otkrila posebne rizike za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 80  
Simetikon  
Natrijum-benzoat (E211)  
Natrijum-citrat, dihidrat  
Limunska kiselina, monohidrat  
Glicerol  
Ksantan guma  
Glukoza, tečna  
Titan-dioksid (E171)  
Veštačka aroma višnje koja sadrži benzilalkohol i propilenglikol  
Voda, precišćena

### 6.2. Inkompatibilnost

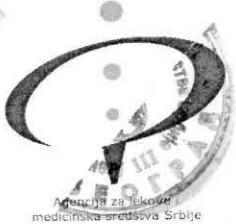
Nije primenjivo.

### 6.3. Rok upotrebe

Pre otvaranja: 3 godine.  
Rok nakon prvog otvaranja: 4 nedelje.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek se ne sme zamrzavati.



## **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

105 mL oralne suspenzije u boci (smeđe staklo tip IV) zatvorena plastičnim (polipropilenskim) sigurnosnim zatvaračem i kašika za doziranje od polistirena, graduisana na 2,5 mL i 5 mL.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Svu neiskorišćenu kolичinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.  
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Broj prve dozvole: 7253/2009/12

Broj obnove dozvole: 515-01-02259-14-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

Datum prve dozvole: 17.11.2009.

Datum obnove dozvole: 24.03.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar 2014.