

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ossmiq, 100 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu (*Posaconazolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Żółta powlekana tabletka w kształcie kapsułki długości około 17,5 i szerokości około 6,7 mm, z wytłoczonym napisem "100P" na jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ossmiq jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 4.2 i 5.1):

Inwazyjna aspergiloza Ossmiq jest wskazana do stosowania w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol albo brak tolerancji tych leków przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub brak tolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybniać oporne na itraconazol lub brak tolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol albo brak tolerancji tych leków przez pacjenta.

Oporność definiuje się jako progresję zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Produkt leczniczy Ossmiq wskazany jest również w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pediatrycznych pacjentów w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg i u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukemia, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji mogącą wywołać długotrwałą neutropenię i obarczeni są dużym ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- biorców macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplant, HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i obarczeni są dużym ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Informacje na temat zastosowania pozakonazolu w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła znajdują się w Charakterystyce produktu leczniczego Ossmiq w postaci zawiesiny doustnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Brak zamienności między pozakonazolem w tabletkach i pozakonazolem w zawieszynie doustnej

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń grzybiczych lub w opiece wspomagającej nad pacjentami z grupy wysokiego ryzyka, u których posakonazol jest wskazany jako profilaktyka. Niezamiennosc tabletek posakonazolu i zawiesiny doustnej posakonazolu

Pozakonazolu w tabletkach nie należy stosować zamiennie z zawiesziną doustną ze względu na różnice w częstotliwości dawkowania, przyjmowania z jedzeniem i uzyskiwanego stężenia w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania każdej z tych postaci farmaceutycznych.

Dawkowanie

Pozakonazol dostępny jest również w postaci zawiesiny doustnej o mocy 40 mg/ml i w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg. W celu uzyskania optymalnego stężenia w osoczu preferowaną postacią farmaceutyczną są tabletki, które zasadniczo zapewniają większe stężenie leku w osoczu niż produkt pozakonazol w zawieszynie doustnej.

Zalecane dawki przedstawiono u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 lat ważących ponad 40 kg oraz u dorosłych w tabeli 1.

Tabela 1 Zalecane dawki w zależności od wskazania u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 lat ważących ponad 40 kg oraz u dorosłych

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia (patrz punkt 5.2)
Leczenie inwazyjnej aspergilozy (tylko u dorosłych)	Dawka nasycająca 300 mg (trzy tabletki 100 mg lub 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie 300 mg (trzy tabletki 100 mg lub 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) raz na dobę. Każdą dawkę tabletki można przyjmować bez względu na spożycie pokarmu. Zalecany całkowity czas trwania terapii wynosi 6-12 tygodni. Przełączanie pomiędzy podawaniem dożylnym i doustnym jest właściwe, gdy jest to wskazane klinicznie.
Oporne na leczenie inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG, którzy nie tolerują leczenia pierwszego rzutu	Dawka nasycająca 300 mg (3 tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, następnie 300 mg (3 tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	Dawka nasycająca 300 mg (3 tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, następnie 300 mg (3 tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia zależy od ustąpienia neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym zapobiegawcze stosowanie pozakonazolu należy rozpocząć kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po zwiększeniu liczby neutrofilów do wartości powyżej 500 komórek na mm ³ .

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pozakonazolu nie jest spodziewany i nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane dotyczące wpływu zaburzeń czynności wątroby (w tym przewlekłej choroby wątroby klasy C w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę pozakonazolu wskazują na zwiększenie stężenia pozakonazolu w osoczu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, ale nie sugerują konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na lek.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat. Nie ma dostępnych danych klinicznych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki dojelitowe można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości popijając wodą, bez rozkruszania, żucia ani przełamywania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie substratów CYP3A4 (terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny) ze względu na możliwość zwiększenia ich stężenia w osoczu, co może spowodować wydłużenie odstępu QT i rzadko zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA: symwastatyną, lowastatyną i atorwastatyną (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie w fazie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki wenetoklaksu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Nie ma danych dotyczących nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem a innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne azolowe leki przeciwgrzybicze.

Szkodliwy wpływ na wątrobę

Podczas stosowania pozakonazolu zgłaszano reakcje dotyczące wątroby (np. lekkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej i (lub) objawy kliniczne zapalenia wątroby). Zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby jest na ogół odwracalne po zakończeniu leczenia, a w niektórych przypadkach wyniki powracały do normy bez przerwania leczenia. Rzadko zgłaszano poważniejsze reakcje dotyczące wątroby, które prowadziły do zgonu.

Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne oraz możliwość zwiększenia stężenia pozakonazolu w osoczu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynności wątroby

Na początku i w trakcie leczenia pozakonazolem należy kontrolować czynność wątroby. Jeśli wyniki badań czynności wątroby podczas leczenia pozakonazolem staną się nieprawidłowe, należy rutynowo kontrolować, czy u pacjenta nie występują oznaki poważniejszego uszkodzenia wątroby.

Postępowanie powinno obejmować laboratoryjną ocenę czynności wątroby (zwłaszcza badania czynności wątroby i stężenie bilirubiny). U pacjentów, u których kliniczne przedmiotowe i podmiotowe objawy odpowiadają rozwojowi choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie stosowania pozakonazolu.

Wydłużenie odstępu QTc

Stosowanie niektórych azolowych leków przeciwgrzybiczych wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno podawać z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i wydłużają odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują warunki sprzyjające arytmii, takie jak:

- wrodzone lub nabyte wydłużenie odstępu QTc
- kardiomiopatia, zwłaszcza w przebiegu niewydolności serca
- bradykardia zatokowa
- objawowe zaburzenia rytmu serca
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QTc (inne niż wymienione w punkcie 4.3).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia pozakonazolem należy kontrolować i w razie konieczności wyrównać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza obejmujące stężenie potasu, magnezu lub wapnia.

Interakcje z innymi lekami

Pozakonazol jest inhibitorem CYP3A4 i powinien być stosowany w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem CYP3A4 tylko w szczególnych okolicznościach (patrz punkt 4.5).

Midazolam i inne benzodiazepiny

Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (np. midazolamu, triazolamu, alprazolamu) należy rozważać tylko w razie bezwzględnej konieczności ze względu na ryzyko przedłużonej sedacji i niewydolności oddechowej. Należy uwzględnić dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Toksyczność winkrystyny

Jednoczesne stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z wystąpieniem neurotoksyczności i innych poważnych działań niepożądanych, w tym napadów drgawek, neuropatii obwodowej, zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego i porażennej niedrożności jelit. Stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, należy ograniczyć do tych pacjentów otrzymujących alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, u których nie można zastosować innego leczenia (patrz punkt 4.5).

Toksyczność wenetoklaksu

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A, w tym posakonazolu, z substratem CYP3A4 - wenetoklaksem, może zwiększać toksyczność wenetoklaksu, w tym ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (TLS) i neutropenii (patrz punkty 4.3 i 4.5). Szczegółowe wytyczne znajdują się w ChPL wenetoklaksu.

Leki przeciwbakteryjne pochodne ryfamycyny (ryfampicyna, ryfabutyna), niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) i efawirenz

Ze względu na możliwość znacznego zmniejszenia stężenia pozakonazolu należy unikać jednoczesnego stosowania z wymienionymi lekami, chyba że korzyść z leczenia dla pacjenta przewyższa ryzyko (patrz punkt 4.5).

Stężenie w osoczu

Stężenie pozakonazolu w osoczu po podaniu tabletek z pozakonazolem jest na ogół większe niż po zastosowaniu pozakonazolu w zawieszynie doustnej. Stężenie pozakonazolu w osoczu po podaniu tabletek z pozakonazolem może zwiększać się z czasem u niektórych pacjentów (patrz punkt 5.2)..

Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego

Ograniczona jest liczba danych farmakokinetycznych uzyskanych od pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego (takimi jak ciężka biegunka). U pacjentów z ciężką biegunką lub wymiotami należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy zakażeń grzybiczych z przełamania.

Ossmiq zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce dojelitowej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pozakonazol

Pozakonazol jest metabolizowany w procesie glukuronidacji z udziałem UDP-glukuronylotransferazy (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez glikoproteinę p (P-gp).

Dlatego inhibitory tych procesów eliminacji (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna) lub ich induktory (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe) mogą, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

Ryfabutyna

Ryfabutyna (w dawce 300 mg raz na dobę) zmniejszała wartość C_{max} (maksymalne stężenie w osoczu) i AUC (pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu) pozakonazolu odpowiednio do 57% i 51%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyliny oraz innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko. Patrz również niżej informacje dotyczące wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyliny w osoczu.

Efawirenz

Efawirenz (w dawce 400 mg raz na dobę) zmniejszał wartość C_{max} i AUC pozakonazolu odpowiednio o 45% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i efawirenu, chyba, że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko.

Fosamprenawir

Połączenie fosamprenawiru z pozakonazolem może spowodować zmniejszenie stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia zakażeń grzybiczych z przełamania. Fosamprenawir podawany w wielokrotnej dawce (700 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) powodował zmniejszenie wartości C_{max} i AUC pozakonazolu podawanego w zawieszynie doustnej (w dawce 200 mg raz na dobę w pierwszej dobie, 200 mg dwa razy na dobę w drugiej dobie, następnie 400 mg dwa razy na dobę przez 8 dni) o odpowiednio 21% i 23%. Wpływ pozakonazolu na stężenie jednocześnie podawanego fosamprenawiru z rytonawirem jest nieznan.

Fenytoina

Fenytoina (w dawce 200 mg raz na dobę) powodowała zmniejszenie wartości C_{max} i AUC pozakonazolu odpowiednio o 41% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i fenytoiny oraz podobnych induktorów (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu), chyba że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko.

Antagoniści receptora H_2 i inhibitory pompy protonowej

Nie odnotowano istotnych klinicznie skutków jednoczesnego podawania tabletek zawierających pozakonazol i leków zobojętniających, antagonistów receptora H_2 i inhibitorów pompy protonowej. Nie jest konieczna modyfikacja dawki pozakonazolu w tabletkach podawanego razem z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze

Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Pozakonazol może znacząco zwiększyć ekspozycję na jednocześnie stosowane substraty CYP3A4 (przykładem jest opisany niżej wpływ na takrolimus, syrolimus, atazanawir i midazolam). Wskazana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i podawanych dożylnie substratów CYP3A4. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol stosowany jest razem z doustnie podawanym substratem CYP3A4, którego zwiększenie stężenia w osoczu może spowodować niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane, należy uważnie monitorować stężenie takiego substratu w osoczu i (lub) kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane, a w razie konieczności należy dostosować dawkę. Przeprowadzono kilka badań interakcji, w których ekspozycja na pozakonazol u zdrowych ochotników była większa niż u pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco mniejszy niż u zdrowych ochotników i może różnić się u poszczególnych pacjentów ze względu na istniejącą u nich zmienność ekspozycji na pozakonazol. Różny także może być wpływ pozakonazolu na stężenie jednocześnie podawanych substratów CYP3A4 w osoczu u każdego pacjenta.

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny ze względu na możliwość zwiększenia ich stężenia w osoczu, prowadzącego do wydłużenia odstępu QTc i w rzadkich przypadkach zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu

Pozakonazol może zwiększyć stężenie w osoczu alkaloidów sporyszu (ergotaminy i dihydroergotaminy), co może prowadzić do zatrucia sporyszem. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA metabolizowane z udziałem CYP3A4 (np. symwastatyna, lowastatyna, i atorwastatyna)

Pozakonazol może znacząco zwiększyć stężenie w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A4. Inhibitory reduktazy HMG-CoA należy odstawić na czas leczenia pozakonazolem, gdyż ich zwiększone stężenia wiązały się z rozwojem rhabdmiolizy (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy barwinka

Większość alkaloidów barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) to substraty CYP3A4. Jednoczesne stosowanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Pozakonazol może zwiększyć stężenie alkaloidów barwinka w osoczu, co może spowodować toksyczne działanie na układ nerwowy i inne poważne reakcje niepożądane. Dlatego podawanie azolowych leków przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu, należy ograniczyć do tych pacjentów otrzymujących alkaloidy barwinka (w tym winkrystynę), u których nie można zastosować innego leczenia przeciwgrzybiczego.

Ryfabutyna

Pozakonazol zwiększa wartości C_{max} i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Nie należy stosować jednocześnie pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko (patrz także wyżej na informacje dotyczące wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). Jeśli oba leki podawane są jednocześnie, zaleca się uważne kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększonym stężeniem ryfabutyny (np. zapalenie błony naczyniowej oka).

Syrolimus

Pozakonazol w zawieszynie doustnej podawany w wielokrotnej dawce (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) zwiększał u zdrowych osób wartość C_{max} i AUC syrolimusu (w pojedynczej dawce 2 mg) średnio, odpowiednio 6,7- i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5). Wpływ pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znany, ale może być różny ze względu na zmienną ekspozycję u pacjentów. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z syrolimusem nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko

jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, na początku leczenia pozakonazolem zaleca się znaczne zmniejszenie dawki syrolimusu oraz bardzo częste kontrolowanie jego minimalnego stężenia w pełnej krwi. Stężenie syrolimusu należy oznaczać po rozpoczęciu stosowania pozakonazolu, w trakcie i po zakończeniu leczenia skojarzonego, a dawkę syrolimusu należy odpowiednio dostosowywać. Należy zauważyć, że podczas jednoczesnego stosowania syrolimusu i pozakonazolu zmienia się zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu a wartością AUC. W wyniku tego minimalne stężenia syrolimusu, które zmniejszają się w zwykłym zakresie terapeutycznym, mogą osiągnąć wartości subterapeutyczne. Dlatego należy dążyć do uzyskania minimalnych stężeń syrolimusu z górnego zakresu terapeutycznego oraz zwracać szczególną uwagę na kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe, wskaźniki laboratoryjne i biopsje tkanek.

Cyklosporyna

U pacjentów po przeszczepieniu serca otrzymujących stałe dawki cyklosporyny pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce 200 mg raz na dobę zwiększał stężenie cyklosporyny, co wymagało zmniejszenia jej dawki. W trakcie badań klinicznych dotyczących skuteczności zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia cyklosporyny będącego przyczyną poważnych działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności oraz jeden zakończony zgonem przypadek leukoencefalopatii. Na początku stosowania pozakonazolu u pacjentów otrzymujących cyklosporynę należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny (np. do około 3/4 obecnej dawki). Podczas jednoczesnego stosowania należy uważnie kontrolować stężenie cyklosporyny, a po zakończeniu leczenia pozakonazolem dawkę cyklosporyny należy dostosować, jeśli to konieczne.

Takrolimus

Pozakonazol zwiększał wartość C_{max} i AUC takrolimusu (w pojedynczej dawce 0,05 mg/kg mc.) odpowiednio o 121% i 358%. W trakcie badań klinicznych dotyczących skuteczności zgłaszano klinicznie istotne interakcje wymagające hospitalizacji i (lub) odstawienia pozakonazolu. Na początku stosowania pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem należy zmniejszyć dawkę takrolimusu (np. do około 1/3 obecnej dawki). Podczas jednoczesnego stosowania należy uważnie kontrolować stężenie takrolimusu, a po zakończeniu leczenia pozakonazolem dawkę takrolimusu należy dostosować, jeśli to konieczne.

Inhibitory proteazy HIV

Inhibitory proteazy HIV są substratami CYP3A4, dlatego spodziewane jest zwiększenie przez pozakonazol stężenia tych leków przeciwwirusowych w osoczu. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (300 mg raz na dobę) przez 7 dni powodowało u zdrowych osób średnie zwiększenie wartości C_{max} i AUC atazanawiru odpowiednio 2,6- i 3,7-krotne (zakres 1,2 do 26). Jednoczesne stosowanie pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg raz na dobę) przez 7 dni powodowało u zdrowych osób średnie zwiększenie wartości C_{max} i AUC atazanawiru odpowiednio 1,5- i 2,5-krotne (zakres 0,9 do 4,1). Dodanie pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem z rytonawirem wiązało się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych i objawów toksyczności leków przeciwwirusowych, które są substratami CYP3A4.

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane z udziałem CYP3A4

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników pozakonazol w zawieszynie doustnej (200 mg raz na dobę przez 10 dni) zwiększał o 83% ekspozycję (AUC) na dożylnie podawany midazolam (0,05 mg/kg mc.). W innym badaniu pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawkach wielokrotnych (200 mg raz na dobę przez 7 dni) powodował średnie zwiększenie wartości C_{max} i AUC dożylnie podawanego midazolamu (w pojedynczej dawce 0,4 mg) odpowiednio 1,3- i 4,6-krotne (zakres od 1,7 do 6,4), zaś pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zwiększał wartość tych parametrów 1,6 i 6,2-krotnie (zakres od 1,6 do 7,6). Pozakonazol w obu dawkach powodował odpowiednio 2,2- i 4,5-krotne zwiększenie C_{max} i AUC doustnie podanego midazolamu (w pojedynczej dawce doustnej 2 mg). Ponadto pozakonazol w zawieszynie doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni końcowy okres półtrwania jednocześnie podawanego midazolamu z około 3-4 godzin do 8-10 godzin.

Ze względu na ryzyko przedłużonej sedacji zaleca się rozważenie dostosowania dawki, jeśli pozakonazol podawany jest jednocześnie z jakąkolwiek benzodiazepiną metabolizowaną przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) (patrz punkt 4.4).

Leki z grupy antagonistów wapnia metabolizowane z udziałem CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nisoldypina)

Podczas jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste kontrolowanie działań niepożądanych i objawów toksyczności antagonistów wapnia. Może być konieczne dostosowanie dawki antagonistów wapnia.

Digoksyna

Podawanie innych azolowych leków przeciwgrzybiczych powodowało zwiększenie stężenia digoksyny. Pozakonazol może zwiększyć stężenie digoksyny w osoczu, dlatego konieczne jest kontrolowanie jej wartości na początku lub po zakończeniu leczenia pozakonazolem.

Pochodne sulfonilomocznika

Jednoczesne stosowanie glibyzydu i pozakonazolu powodowało u niektórych zdrowych osób zmniejszenie stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą zaleca się kontrolowanie stężenia glukozy.

Kwas all-trans retinowy (ATRA) lub tretinoina

Ponieważ ATRA jest metabolizowany przez wątrobowe enzymy CYP450, zwłaszcza CYP3A4, jednoczesne podawanie z posakonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tretynoinę, a w konsekwencji do zwiększonej toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i w razie potrzeby rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki tretynoiny podczas leczenia posakonazolem oraz w kolejnych dniach po zakończeniu leczenia.

Wenetoklaks

W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym samodzielnie, jednoczesne podawanie 300 mg posakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, z wenetoklaksem w dawkach 50 mg i 100 mg przez 7 dni u 12 pacjentów, zwiększyło C_{max} wenetoklaksu odpowiednio 1,6-krotnie i 1,9-krotnie, a AUC odpowiednio 1,9-krotnie i 2,4-krotnie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zapoznać się z ChPL wenetoklaksu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Informacje dotyczące stosowania pozakonazolu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że korzyść dla matki zdecydowanie przeważa nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano, czy przenika on do mleka kobiecego. Po rozpoczęciu leczenia pozakonazolem karmienie piersią należy przerwać.

Płodność

Pozakonazol nie wpływa na płodność samców szczura w dawkach do 180 mg/kg mc. (3,4-krotnie większych niż podawana pacjentom dawka pozakonazolu 300 mg w tabletkach, w oparciu o stężenia w stanie stacjonarnym) lub płodność samic szczura w dawkach do 45 mg/kg mc. (2,6-krotnie większych niż podawana pacjentom dawka pozakonazolu 300 mg w tabletkach, w oparciu o stężenia

w stanie stacjonarnym). Nie ma doświadczenia klinicznego, które oceniałoby wpływ pozakonazolu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować ostrożność, gdyż opisywano pewne działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność itd.) występujące po zastosowaniu pozakonazolu, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą głównie z badań z zastosowaniem pozakonazolu w zawiesinie doustnej.

Bezpieczeństwo stosowania posakonazolu w postaci zawiesiny doustnej zostało ocenione u > 2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych poważnych działań niepożądanych należały nudności, wymioty, biegunka, gorączka i zwiększenie stężenia bilirubiny.

Tabletki posakonazolu

Bezpieczeństwo stosowania posakonazolu w postaci tabletek oceniano u 104 zdrowych ochotników i 230 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego profilaktyki przeciwgrzybiczej.

Bezpieczeństwo stosowania posakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i posakonazolu w postaci tabletek oceniano u 288 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego aspergilozy, z których 161 pacjentów otrzymywało koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, a 127 pacjentów otrzymywało preparat w postaci tabletek.

Pozakonazol w tabletkach oceniano tylko u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym oraz u biorców macierzystych komórek krwiotwórczych z chorobą „przeszczep przeciwko gospodarzowi” lub ryzykiem jej wystąpienia. Maksymalny czas ekspozycji na pozakonazol po podaniu tabletki był krótszy niż po podaniu pozakonazolu w zawiesinie doustnej, ale stężenie pozakonazolu po podaniu tabletki było większe niż po podaniu zawiesiny doustnej.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w tabletkach oceniano u 230 pacjentów włączonych do głównego badania klinicznego. Uczestnicy nieporównawczego badania farmakokinetyki i bezpieczeństwa otrzymywali pozakonazol w tabletkach w profilaktyce przeciwgrzybiczej. Pacjenci mieli upośledzoną czynność układu odpornościowego w przebiegu chorób podstawowych, w tym nowotworów hematologicznych, neutropenii po chemioterapii, choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” oraz po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Mediana czasu trwania leczenia pozakonazolem wyniosła 28 dni. Pacjenci otrzymywali w pierwszym dniu leczenia pozakonazol dwa razy na dobę, następnie 20 pacjentów otrzymywało 200 mg pozakonazolu na dobę, a 210 pacjentów 300 mg na dobę.

Bezpieczeństwo stosowania posakonazolu w postaci tabletek i koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji badano również w badaniach dotyczących leczenia inwazyjnej aspergilozy. Maksymalny czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy był podobny do badanego w leczeniu ratunkowym zawiesiną doustną i był dłuższy niż w przypadku stosowania tabletek lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w profilaktyce.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością, zgłaszane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	neutropenia
Niezbyt często	małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony
Rzadko	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotok
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcja alergiczna
Rzadko	reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko	niewydolność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi
Częstość nieznana	pseudoaldosteronizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt często	hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	nietypowe sny, stan splątania, zaburzenia snu
Rzadko	zaburzenia psychotyczne, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	parestezja, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenie, afazja, bezsenność
Rzadko	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	niewyraźne widzenie, fotofobia, zmniejszona ostrość wzroku
Rzadko	podwójne widzenie, mroczki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	zespół długiego odstępu QT ^s , nieprawidłowy zapis EKG ^s , kołatanie serca, bradykardia, skurcze dodatkowe nadkomorowe, tachykardia
Rzadko	zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddychania, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych
Rzadko	zator płucny, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	kaszel, krwawienie z nosa, czkawka, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból opłucnowy, przyspieszony oddech
Rzadko	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia, zaparcie, dyskomfort dotyczący odbytu
Niezbyt często	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelita, odczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, odbijanie się, żołądkowo-przelykowa choroba refluksowa, obrzęk jamy ustnej
Rzadko	krwotok z przewodu pokarmowego, ileus

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zwiększone wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGT)
Niezbyt często	uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, zastój żółci, toksyczne uszkodzenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
Rzadko	niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość uciskowa wątroby, asteriksje
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka, świąd
Niezbyt często	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, plamica
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból w kończynie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Rzadko	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania
Rzadko	ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	gorączka, osłabienie, wyczerpanie
Niezbyt często	obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, nietolerancja leku, odczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych
Rzadko	obrzęk języka, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmienione stężenie leku, zmniejszone stężenie fosforu we krwi, nieprawidłowy wynik badania radiologicznego klatki piersiowej

* Na podstawie działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych i koncentratu roztworu do infuzji.

§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W okresie po wprowadzeniu pozakonazolu w zawieszynie doustnej do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia dotyczącego przedawkowania pozakonazolu zawartego w tabletkach.

U pacjentów, którzy w ramach badań klinicznych otrzymywali pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawkach do 1600 mg na dobę, nie występowały inne działania niepożądane niż u pacjentów

otrzymujących mniejsze dawki. Odnotowano jeden przypadek nieumyślnego przedawkowania, gdzie pacjent przyjmował przez 3 dni zawieszinę doustną z pozakonazolem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Żadne działania niepożądane nie zostały odnotowane przez badacza.

Pozakonazolu nie można usunąć z organizmu metodą hemodializy. Nie ma szczególnego leczenia w przypadku przedawkowania pozakonazolu. Można rozważyć leczenie podtrzymujące czynności życiowe pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC: J02AC04

Mechanizm działania

Pozakonazol hamuje aktywność 14 α -demetylazy lanosterolu (CYP51), która katalizuje zasadniczy etap biosyntezy ergosterolu.

Mikrobiologia

W warunkach *in vitro* wykazano aktywność pozakonazolu wobec następujących drobnoustrojów: grzyby z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), drożdżaki (*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* oraz gatunki *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne wskazują, że pozakonazol jest aktywny wobec *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, ale liczba aktualnych danych klinicznych jest zbyt ograniczona, aby umożliwić ocenę skuteczności pozakonazolu wobec tych patogenów.

Dostępne są następujące dane *in vitro*, ale ich znaczenie kliniczne nie jest znane. W badaniu nadzorczym obejmującym > 3000 klinicznych izolatów pleśni z lat 2010-2018 90% grzybów innych niż *Aspergillus* wykazywało następujące minimalne stężenie hamujące (MIC) *in vitro*: *Mucorales* spp (n=81) w wysokości 2 mg/L; *Scedosporium apiospermum*/S. *boydii* (n=65) w wysokości 2 mg/L; *Exophiala dermatitidis* (n=15) w wysokości 0,5 mg/L oraz *Purpureocillium lilacinum* (n=21) w wysokości 1 mg/L.

Oporność

Rozpoznano wyizolowane w warunkach klinicznych szczepy drobnoustrojów ze zmniejszoną wrażliwością na pozakonazol. Głównym mechanizmem oporności jest zmiana podstawników w docelowym białku, CYP51.

Epidemiologiczne wartości graniczne (ang. epidemiological cut-off, ECOFF) dla kropidlaka

Z zastosowaniem metod Europejskiego Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) określono wartości ECOFF dla pozakonazolu, które pozwalają odróżnić populacje szczepów dzikich od izolatów z nabytą opornością.

Wartości ECOFF wg EUCAST:

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

Obecnie dostępne dane są niewystarczające do określenia klinicznych wartości granicznych, gdyż wartości ECOFF dla kropidlaka nie są tożsame z klinicznymi wartościami granicznymi.

Stężenia graniczne

Wartości MIC dla pozakonazolu wg EUCAST [wrażliwe (S); odporne (R)]:

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

Obecnie dostępne dane są niewystarczające do określenia klinicznych wartości granicznych dla innych gatunków *Candida*.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

Skojarzone leczenie przeciwgrzybicze nie powinno zmniejszać skuteczności ani pozakonazolu, ani innych leków, ale nie ma obecnie dowodów klinicznych na dodatkowe korzyści z leczenia skojarzonego.

Doświadczenie kliniczne

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania posakonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniano w kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie-69) z udziałem 575 pacjentów z potwierdzonymi, prawdopodobnymi lub możliwymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi według kryteriów EORTC/MSG.

Pacjenci byli leczeni posakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg QD (BID w dniu 1). Pacjenci w grupie porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) podawanym dożylnie w dawce 6 mg/kg BID w dniu 1, a następnie 4 mg/kg BID, lub doustnie w dawce 300 mg BID w dniu 1, a następnie 200 mg BID. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 67 dni (posakonazol) i 64 dni (worykonazol).

W populacji ITT (intent-to-treat - wszyscy uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu) 288 pacjentów otrzymało posakonazol, a 287 pacjentów otrzymało worykonazol. Populacja z pełnym zestawem analiz (FAS) to podzbiór wszystkich uczestników w ramach populacji ITT, którzy zostali zaklasyfikowani przez niezależną komisję jako osoby z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą: 163 osoby w przypadku posakonazolu i 171 osób w przypadku worykonazolu. Śmiertelność z wszystkich przyczyn i ogólną odpowiedź kliniczną w tych dwóch populacjach przedstawiono odpowiednio w Tabeli 3 i 4.

Tabela 3. Badanie dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy z zastosowaniem posakonazolu: śmiertelność z wszystkich przyczyn w 42. i 84. dniu w populacjach ITT i FAS

	Posaconazole		Voriconazole		
Populacja	N	n (%)	N	n (%)	Difference* (95 % CI)
Śmiertelność w grupie ITT w 42 dniu	288	44 (15.3)	287	59 (20.6)	-5.3 % (-11.6, 1.0)
Śmiertelność w grupie ITT w 84 dniu	288	81 (28.1)	287	88 (30.7)	-2.5 % (-9.9, 4.9)
Śmiertelność w grupie FAS w 42 dniu	163	31 (19.0)	171	32 (18.7)	0.3% (-8.2, 8.8)
Śmiertelność w grupie FAS w 84 dniu	163	56 (34.4)	171	53 (31.0)	3.1% (-6.9, 13.1)
* Skorygowana różnica w leczeniu na podstawie metody Miettinen i Nurminen, stratyfikowana według czynnika randomizacji (ryzyko śmiertelności/gorszy wynik), z zastosowaniem schematu ważenia Cochran-Mantel-Haenszel.					

Tabela 4. Badanie 1 dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy z zastosowaniem posakonazolu: globalna odpowiedź kliniczna w 6. i 12. tygodniu w populacji FAS

	Posaconazole		Voriconazole		
Populacja	N	Success (%)	N	Success (%)	Difference* (95 % CI)

Całkowita odpowiedź kliniczna w grupie FAS w 6 tygodniu	163	73 (44.8)	171	78 (45.6)	-0.6 % (-11.2, 10.1)
Całkowita odpowiedź kliniczna w grupie FAS w 12 tygodniu	163	69 (42.3)	171	79 (46.2)	-3.4 % (-13.9, 7.1)
*.Udana całkowita odpowiedź kliniczna została zdefiniowana jako przeżycie z częściową lub całkowitą odpowiedzią. Skorygowana różnica w leczeniu na podstawie metody Miettinen i Nurminen, stratyfikowana według czynnika randomizacji (ryzyko śmiertelności/gorszy wynik), z zastosowaniem schematu ważenia Cochran-Mantel-Haenszel.					

Podsumowanie danych z badania pomostowego pozakonazolu w tabletkach

Badanie 5615 było nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniem przeprowadzonym w celu oceny właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pozakonazolu w tabletkach. Badanie 5615 prowadzono w populacji pacjentów podobnej do tej, jaką włączono do głównego programu klinicznego pozakonazolu w zawieszynie doustnej. Dane z badania 5615 dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania ekstrapolowano na istniejące dane (w tym dane dotyczące skuteczności) odnoszące się do zawiesiny doustnej.

Populacja badanych obejmowała: 1) pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, poddawanych ostatnio chemioterapii i u których wystąpiła lub była spodziewana znacząca neutropenia albo 2) pacjenci po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku otrzymujący leczenie immunosupresyjne w celu leczenia lub zapobiegania chorobie „przeszczep przeciwko gospodarzowi”. Oceniano dwie grupy otrzymujące różne dawkowanie: 200 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 200 mg raz na dobę (część 1A) oraz 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg raz na dobę (część 1B i część 2).

Serię próbek do oceny PK pobrano w pierwszym dniu oraz w stanie stacjonarnym w 8. dniu od wszystkich pacjentów z części 1 i od podgrupy pacjentów z części 2. Ponadto kilka próbek do oceny PK pobrano po kilku dniach od większej liczby osób w okresie stanu stacjonarnego przed podaniem następnej dawki (C_{min}). Na podstawie średnich wartości C_{min} można wyliczyć przewidywane średnie stężenie (C_{av}) dla 186 osób otrzymujących dawkę 300 mg. Analiza PK u pacjentów, u których wyliczono wartość C_{av} , wykazała, że u 81% osób leczonych pozakonazolem w dawce 300 mg raz na dobę osiągnięto wartość przewidywanego C_{av} w stanie stacjonarnym między 500 a 2500 ng/ml. U jednej osoby (<1%) przewidywana wartość C_{av} była <500 ng/ml, a u 19% badanych >2500 ng/ml. Przewidywane średnie stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło średnio 1970 ng/ml.

W tabeli 5 zamieszczono porównanie ekspozycji (C_{av}) po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w zawieszynie doustnej w dawkach leczniczych, przedstawione jako analiza kwartylowa. Ekspozycja po podaniu tabletki jest na ogół większa niż po podaniu zawiesiny doustnej, ale częściowo się nakładają się.

Tabela 5 Analiza kwartylowa wartości C_{av} u uczestników głównych badań po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w zawieszynie doustnej

	Pozakonazol w tabletkach	Pozakonazol w zawieszynie doustnej		
	Profilaktyka AML i HSCT Badanie 5615	Profilaktyka GVHD Badanie 316	Profilaktyka neutropenii Badanie 1899	Leczenie inwazyjnej aspergilozy Badanie 0041
	300 mg raz na	200 mg trzy razy	200 mg trzy razy	200 mg cztery

	dobę (w pierwszym dniu 300 mg dwa razy na dobę)*	na dobę	na dobę	razy na dobę (pacjenci hospitalizowani), następnie 400 mg dwa razy na dobę
Kwartyl	Zakres wartości pCav (ng/ml)	Zakres wartości Cav (ng/ml)	Zakres wartości Cav (ng/ml)	Zakres wartości Cav (ng/ml)
Q1	442 – 1223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
Q2	1240 – 1710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
Q3	1719 – 2291	915 – 1563	490 – 734	550 – 861
Q4	2304 – 9523	1563 – 3650	734 – 2200	877 – 2010
pCav: przewidywana wartość Cav Cav = średnie stężenie mierzone w stanie stacjonarnym *20 pacjentów otrzymywało 200 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 200 mg dwa razy na dobę)				

Podsumowanie wyników badań z zastosowaniem pozakonazolu w zawieszynie doustnej

Aspergiloza inwazyjna

W nieporównawczym badaniu (badanie 0041) oceniano skuteczność pozakonazolu w zawieszynie doustnej (800 mg na dobę w dawkach podzielonych) stosowanego w terapii ratunkowej u pacjentów z inwazyjną aspergillozą oporną na amfoterycynę B (również w postaci liposomalnej) lub itraconazol, lub u pacjentów, którzy nie tolerowali tych produktów leczniczych. Wyniki kliniczne porównywano z danymi od zewnętrznej grupy kontrolnej, zebranymi w retrospektywnym przeglądzie dokumentacji medycznej. Zewnętrzną grupę kontrolną stanowiło 86 pacjentów poddanych dostępnemu leczeniu (jak wyżej), w większości w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy uznano za oporne na wcześniejszą terapię zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w grupie kontrolnej (79%). Jak przedstawiono w tabeli 4, skuteczną odpowiedź (całkowite lub częściowe ustąpienie zakażenia) na koniec leczenia obserwowano u 42% pacjentów leczonych pozakonazolem i u 26% pacjentów z zewnętrznej grupy kontrolnej. Wszelkie porównania z danymi od zewnętrznej grupy kontrolnej należy oceniać ostrożnie, gdyż opisane badanie nie było prospektywne, randomizowane i kontrolowane.

Tabela 6 Całkowita skuteczność pozakonazolu w zawieszynie doustnej na zakończenie leczenia aspergilozy inwazyjnej - porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną

	Pozakonazol w zawieszynie doustnej	Zewnętrzna grupa kontrolna
Ogólna odpowiedź na leczenie	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Powodzenie leczenia według gatunku grzyba Wszystkie potwierdzone mikologicznie gatunki <i>Aspergillus</i> spp. ¹	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

¹ W tym inne rzadziej występujące gatunki lub gatunki nieznane.

Fusarium spp.

Jedenastu z 24 pacjentów z potwierdzoną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w zawieszynie doustnej w dobowej dawce 800 mg podawanej w dawkach podzielonych przez średnio (mediana) 124 dni, ale nie dłużej niż przez 212 dni. Z 18 pacjentów nietolerujących amfoterycyny B lub itraconazolu albo z zakażeniem opornym na te leki, 7 uznano za reagujących na leczenie.

Chromoblastomikoza/grzybniak

Dziewięciu z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem w zawieszynie doustnej w dobowej dawce 800 mg podawanej w dawkach podzielonych przez średnio (mediana) 268 dni, ale nie dłużej niż przez 377 dni. U 5 z tych pacjentów stwierdzono chromoblastomikozę wywołaną przez *Fonsecaea pedrosoi*, a u 4 pacjentów grzybniaka wywołanego głównie przez grzyby z rodzaju *Madurella*.

Kokcydiodomikoza

Jedenastu z 16 pacjentów leczono skutecznie (całkowite lub częściowe ustąpienie pod koniec leczenia występujących na początku objawów przedmiotowych i podmiotowych) pozakonazolem w zawieszynie doustnej w dobowej dawce 800 mg podawanej w dawkach podzielonych przez średnio (mediana) 296 dni, ale nie dłużej niż przez 460 dni.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (Badania 316 i 1899)

Przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane badania dotyczące zapobiegawczego stosowania pozakonazolu u pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

W randomizowanym badaniu 316 z podwójnie ślepą próbą porównywano pozakonazol w zawieszynie doustnej (200 mg trzy razy na dobę) i flukonazol w kapsułkach (400 mg raz na dobę) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD). Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była obecność w 16. tygodniu od randomizacji udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych, co określał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, dla których badanie było zaślepienie.

Kluczowym drugorzędnym punktem końcowym było wystąpienie udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych w trakcie leczenia (czas od podania pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni). U większości (377/600; [63%]) uczestników stwierdzono na początku badania GVHD w postaci ostrej (stopnia 2. lub 3.) lub przewlekłej zaawansowanej (195/600; [32,5%]). Średni czas leczenia w grupie otrzymującej pozakonazol wynosił 80 dni, a w grupie otrzymującej flukonazol 77 dni.

W randomizowanym, zaślepionym dla oceniającego badaniu 1899 porównywano pozakonazol w zawieszynie doustnej (200 mg trzy razy na dobę) i flukonazol w zawieszynie (400 mg raz na dobę) lub itraconazol w roztworze doustnym (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z neutropenią poddawanych cytotoksycznej chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było wystąpienie w trakcie leczenia udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych, co określał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, dla których badanie było zaślepienie. Kluczowym drugorzędnym punktem końcowym była obecność udokumentowanych lub prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych po 100 dniach od randomizacji. Najczęściej stwierdzaną chorobą podstawową była noworozpoznana ostra białaczka szpikowa (435/602; [72%]). Średni czas leczenia w grupie otrzymującej pozakonazol wynosił 29 dni, a w grupie otrzymującej flukonazol lub itraconazol 25 dni.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza. Wyniki obu badań przedstawiono w tabelach 7 i 8. U pacjentów otrzymujących zapobiegawczo pozakonazol wystąpiło mniej zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus* z przełamania niż u pacjentów z grup kontrolnych.

Tabela 7 Wyniki badań klinicznych dotyczących zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym

Badanie	Pozakonazol w zawieszynie doustnej	Grupa kontrolna ^a	Wartość p
Odsetek (%) pacjentów z udokumentowanym/prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym			
W trakcie leczenia^b			

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol

^a FLU/ITZ (1899); FLU (316)

^b W badaniu 1899: był to okres od randomizacji do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni, a w badaniu 316 był to okres od pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni.

^c W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do 100 dni po randomizacji, a w badaniu 316 był to okres od rozpoczęcia badania do 111 dni od rozpoczęcia badania.

^d Wszyscy pacjenci poddani randomizacji

^e Wszyscy pacjenci leczeni

Tabela 8 Wyniki badań klinicznych dotyczących zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym

Badanie	Pozakonazol w zawiesinie doustnej	Grupa kontrolna^a
Odsetek (%) pacjentów z udokumentowaną/prawdopodobną aspergilozą		
W trakcie leczenia^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
W ustalonym czasie^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol

^a FLU/ITZ (1899); FLU (316)

^b W badaniu 1899: był to okres od randomizacji do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni, a w badaniu 316 był to okres od pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego plus 7 dni.

^c W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do 100 dni po randomizacji, a w badaniu 316 był to okres od rozpoczęcia badania do 111 dni od rozpoczęcia badania.

^d Wszyscy pacjenci poddani randomizacji

^e Wszyscy pacjenci leczeni

W badaniu 1899 zaobserwowano znaczące zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny w grupie pozakonazolu [POS 49/304 (16%) w porównaniu z grupą FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Estymaty Kaplana-Meiera wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia do 100 dni od randomizacji było większe u pacjentów leczonych pozakonazolem. Korzystne dane dotyczące przeżywalności wykazano, gdy analiza uwzględniała zgony ze wszystkich przyczyn ($p=0,0354$) oraz zgony z powodu inwazyjnych zakażeń grzybiczych ($p=0,0209$).

W badaniu 316 śmiertelność ogólna była podobna (POS, 25%; FLU, 28%), ale odsetek zgonów z powodu inwazyjnych zakażeń grzybiczych był znacznie mniejszy w grupie otrzymującej pozakonazol (4/301) niż w grupie leczonej FLU (12/299; $p=0,0413$).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania tabletek posakonazolu w pediatrii jest ograniczone

. W badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy u trzech pacjentów w wieku 14-17 lat stosowano posakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek w dawce 300 mg/dobę (BID w dniu 1, a następnie QD).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność posakonazolu w postaci zawiesiny doustnej zostały ustalone u pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do mniej niż 18 lat. Stosowanie posakonazolu w tych grupach wiekowych jest poparte dowodami z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z

zastosowaniem posakonazolu u dorosłych oraz danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi bezpieczeństwa z badań pediatrycznych (patrz punkt 5.2). W badaniach pediatrycznych nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem posakonazolu u pacjentów pediatrycznych (patrz punkt 4.8).

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności pozakonazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2lat. Nie ma dostępnych danych

Ocena EKG

U 173 zdrowych ochotników i ochotniczek w wieku od 18 do 85 lat wykonywano w okresie 12 godzin wielokrotne, dostosowane pod względem czasu badania EKG przed podaniem oraz w trakcie stosowania pozakonazolu w zawiesinie doustnej (400 mg dwa razy na dobę razem z posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu). Nie stwierdzono, aby pozakonazol powodował istotne klinicznie zmiany średniej długości odstępu QTc (odstęp QT skorygowany wg Fridericia) w porównaniu z wartościami początkowymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Obserwowano korelację między stosunkiem całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy do wartości MIC (AUC/MIC) a skutecznością kliniczną. Krytyczna wartość tego stosunku u pacjentów z zakażeniem grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosiła ~200. U tych pacjentów szczególnie istotne jest uzyskanie maksymalnego stężenia pozakonazolu w osoczu (patrz informacje dotyczące zaleczonego dawkowania w punktach 4.2 i 5.2).

Wchłanianie

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia (T_{max}) pozakonazolu zawartego w tabletkach wynosi 4 do 5 godzin. Farmakokinetyka jest proporcjonalna do dawki po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych do 300 mg.

Po jednorazowym podaniu tabletek z 300 mg pozakonazolu po posiłku z dużą zawartością tłuszczu wartości AUC_{0-72h} i C_{max} u zdrowych ochotników były większe odpowiednio o 51% i 16% niż po podaniu na czczo. Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego, stężenie posakonazolu C_{av} zwiększa się o 20% po podaniu z posiłkiem w porównaniu ze stanem na czczo

Stężenie pozakonazolu w osoczu po podaniu tabletek z pozakonazolem może zwiększać się z czasem u niektórych pacjentów. Przyczyna tej zależności od czasu nie została w pełni wyjaśniona.

Dystrybucja

W badaniach u zdrowych ochotników średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu pozakonazolu w tabletkach wynosi 394 l (42%) (zakres 294-583 l).

Pozakonazol wiąże się w dużym stopniu (>98%) z białkami, głównie z albuminą.

Metabolizm

We krwi nie stwierdza się żadnych głównych metabolitów pozakonazolu, a wpływ inhibitorów enzymów układu cytochromu P450 (CYP) na jego stężenie jest mało prawdopodobny. Spośród krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe pozakonazolu, a w mniejszej ilości są to metabolity po procesie utlenienia (z udziałem enzymów CYP450). Metabolity wydalone w moczu i z kałem stanowią około 17% dawki znakowanego pozakonazolu.

Wydalenie

Pozakonazol podany w tabletkach podlega wolnej eliminacji; średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 29 godzin (zakres od 26 do 31 godzin), a średni pozorny klirens mieści się w zakresie od 7,5 do 11 l/godzinę. Po podaniu pozakonazolu znakowanego ^{14}C radioaktywność stwierdzano przede wszystkim w kale (77% dawki znakowanego pozakonazolu), głównie w postaci niezmienionego związku (66% dawki znakowanego pozakonazolu). Wydalenie nerkowe stanowi mniej istotną drogę eliminacji: w moczu znajdowało się 14% dawki znakowanego pozakonazolu (<0,2% w postaci

niezmienionej). Stan stacjonarny stężeń w osoczu po podaniu 300 mg pozakonazolu (raz na dobę po dawce nasycającej podawanej dwa razy na dobę w pierwszym dniu) uzyskuje się do szóstego dnia.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego oceniającego farmakokinetykę posakonazolu przewidywano stężenia posakonazolu w stanie stacjonarnym u pacjentów, którym podawano koncentrat posakonazolu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletki w dawce 300 mg raz na dobę po podaniu BID w dniu 1 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Tabela 9. Przewidywane populacyjne mediany (10. percentyl, 90. percentyl) stężeń posakonazolu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów po podaniu posakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek 300 mg QD (BID w dniu 1.)

Schemat	Populacja	Cav (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
Tabletki QD	Profilaktyka	1,550 (874; 2,690)	1,330 (667; 2,400)
	Leczenie inwazyjnej Aspergilozy	1,780 (879; 3,540)	1,490 (663; 3,230)
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Profilaktyka	1,890 (1,100; 3,150)	1,500 (745; 2,660)
	Leczenie inwazyjnej Aspergilozy	2,240 (1,230; 4,160)	1,780 (874; 3,620)

Populacyjna analiza farmakokinetyczna posakonazolu u pacjentów sugeruje, że rasa, płeć, zaburzenia czynności nerek i choroba (profilaktyka lub leczenie) nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę posakonazolu.

Dzieci (w wieku <18 lat)

Są ograniczone doświadczenia (n=3) ze stosowaniem tabletek z pozakonazolem u dzieci i młodzieży. U dzieci i młodzieży oceniano farmakokinetykę pozakonazolu w zawiesinie doustnej. Po podaniu 800 mg pozakonazolu na dobę w dawkach podzielonych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych średnie minimalne stężenia u 12 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat (776 ng/ml) były podobne do stężeń oznaczonych u 194 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat (817 ng/ml). Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 8 lat. Podobnie, w badaniach dotyczących profilaktycznego zastosowania pozakonazolu średnie stężenie w stanie stacjonarnym (Cav) u nastolatków (w wieku od 13 do 17 lat) było porównywalne z wartością Cav u dorosłych (w wieku ≥18 lat).

Płeć

Farmakokinetyka pozakonazolu zawartego w tabletkach u kobiet i mężczyzn jest porównywalna.

Osoby w podeszłym wieku

. Nie stwierdzono zasadniczych różnic w bezpieczeństwie stosowania pozakonazolu u starszych i młodszych i pacjentów, dlatego nie zaleca się zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku. Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest zależny od wieku. Klirens pozakonazolu jest zasadniczo porównywalny u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (≥ 65 lat); jednakże u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 80 lat) klirens jest zwiększony o 11%. Dlatego zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów w podeszłym wieku (≥ 80 lat) pod kątem występowania działań niepożądanych.

Farmakokinetyka tabletek pozakonazolu jest porównywalna u osób młodych i w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Różnice farmakokinetyczne zależne od wieku nie są uważane za istotne klinicznie.

Rasa

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania pozakonazolu w tabletkach u osób różnych ras.

W porównaniu z osobami rasy białej, u osób rasy czarnej obserwowano niewielkie (16%) zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ pozakonazolu w zawiesinie doustnej, ale profil bezpieczeństwa pozakonazolu u badanych z obu grup był podobny.

Masa ciała

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z masą ciała. U pacjentów o masie ciała > 120 kg współczynnik C_{av} jest zmniejszony o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg współczynnik C_{av} jest zwiększony o 19%.

. Dlatego wskazane jest ściśle kontrolowanie, czy u pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg nie występują objawy zakażeń grzybiczych z przełamaniami.

Zaburzenia czynności nerek

Pojedyncza dawka pozakonazolu w zawiesinie doustnej nie miała wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($n=18$, $\text{Cl}_{\text{kr}} \geq 20$ ml/min/1,73 m²), dlatego zmiana dawki nie jest u nich konieczna. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($n=6$, $\text{Cl}_{\text{kr}} < 20$ ml/min/1,73 m²) wartość AUC pozakonazolu była znacznie zróżnicowana [współczynnik wariancji (CV) $> 96\%$] w porównaniu z innymi grupami osób z zaburzeniami czynności nerek [CV $< 40\%$]. Udział nerek w eliminacji pozakonazolu jest nieznaczny, dlatego ciężkie zaburzenia czynności nerek nie powinny mieć wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu i nie zaleca się modyfikacji jego dawki. Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu metodą hemodializy.

Podobne zalecenia dotyczą pozakonazolu podawanego w tabletkach, chociaż nie przeprowadzono specjalnych badań z zastosowaniem pozakonazolu w tabletkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w zawiesinie doustnej średnia wartość AUC u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B wg Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (po 6 pacjentów w każdej grupie) była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości u pacjentów z odpowiednich grup kontrolnych z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężenia niezwiązanego pozakonazolu i nie można wykluczyć, że ekspozycja na niezwiązany pozakonazol jest większa niż odnotowane zwiększenie całkowitej AUC o 60%. Okres półtrwania leku ($t_{1/2}$) w fazie eliminacji był wydłużony z około 27 godzin do około 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, ale należy zachować ostrożność ze względu na możliwe większe stężenie pozakonazolu w osoczu.

Podobne zalecenia dotyczą pozakonazolu podawanego w tabletkach, chociaż nie przeprowadzono specjalnych badań z zastosowaniem pozakonazolu w tabletkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tak jak w przypadku innych azolowych leków przeciwgrzybiczych, w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu obserwowano działania związane z zahamowaniem syntezy hormonów steroidowych. Skutki hamującego wpływu na czynność nadnerczy obserwowano w badaniach toksyczności u szczurów i psów przy ekspozycji równej lub większej od uzyskanej po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi.

U psów narażonych przez co najmniej 3 miesiące na pozakonazol w stężeniach mniejszych od stężeń osiąganych po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiła fosfolipidoza neuronów. Działania takiego nie obserwowano u małp otrzymujących pozakonazol przez rok. W trwających 12 miesięcy badaniach neurotoksyczności na psach i małpach nie obserwowano wpływu na czynność ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego przy ekspozycji większej od osiągniętej po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

W trwającym dwa lata badaniu na szczurach stwierdzono przypadki fosfolipidozy płuc, która powodowała rozszerzenie i niedrożność pęcherzyków płucnych. Obserwacje te nie muszą wskazywać na możliwość wystąpienia zmian czynnościowych u ludzi.

W farmakologicznym badaniu bezpieczeństwa przeprowadzonym na małpach z zastosowaniem dawki wielokrotnej nie stwierdzono, aby pozakonazol w maksymalnych stężeniach 8,5-krotnie większych niż uzyskiwane po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi wpływał na zapis elektrokardiograficzny (w tym na odstęp QT i QTc). W badaniu na szczurach wyniki echokardiografii nie wskazywały na cechy dekompensacji serca przy stężeniach pozakonazolu 2,1-krotnie większych od stężeń uzyskiwanych po zastosowaniu dawek leczniczych. Pozakonazol w stężeniach 2,1- i 8,5-krotnie większych od stężeń uzyskiwanych po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi powodował odpowiednio u szczurów i małp zwiększenie ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętniczego (do 29 mmHg).

Przeprowadzono badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję, rozwój około- i poporodowy u szczurów. Przy ekspozycjach mniejszych niż uzyskane po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi odnotowano przypadki zmian w budowie układu kostnego i wady rozwojowe, dystocję, wydłużenie czasu trwania ciąży, zmniejszenie średniej liczebności miotu oraz zmniejszenie żywotności pourodzeniowej. U królików pozakonazol w stężeniach większych niż uzyskane po zastosowaniu dawek leczniczych wykazywał działanie embriotoksyczne. Możliwe, że tak jak w przypadku innych azolowych leków przeciwgrzybiczych, wpływ na reprodukcję związany jest z działaniem pozakonazolu na steroidogenezę.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono genotoksycznego działania pozakonazolu. Badania działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniu nieklinicznym z zastosowaniem dożylnego podawania posakonazolu u bardzo młodych psów (dawki podawane od 2 do 8 tygodnia życia) zaobserwowano zwiększenie częstości występowania powiększenia komór mózgu u leczonych zwierząt w porównaniu z równolegle leczonymi zwierzętami kontrolnymi. Po kolejnym 5-miesięcznym okresie wolnym od leczenia nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania powiększenia komór mózgu pomiędzy zwierzętami kontrolnymi i leczonymi. U psów, u których stwierdzono to zjawisko, nie stwierdzono żadnych zaburzeń neurologicznych, behawioralnych ani rozwojowych, a podobnych zmian w mózgu nie zaobserwowano po doustnym podaniu posakonazolu młodym psom (w wieku od 4 dni do 9 miesięcy) ani po dożylnym podaniu posakonazolu młodym psom (w wieku od 10 tygodni do 23 tygodni). Znaczenie kliniczne tego wyniku nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) (typ B)
Trietylu cytrynian
Ksylitol
Hydroksypropyloceluloza
Propylu galusan
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające 24 lub 96 tabletek dojelitowych i w blistry jednodawkowe zawierające 24 x 1 i 96 x 1 tabletek w tekturowym pudełku.

Białe matowe blistry z folii PVC/PCTFE/Aluminium zawierają 24 lub 96 tabletek dojelitowych, a blistry jednodawkowe zawierają 24 x 1 i 96 x 1 tabletek w tekturowym pudełku.

Białe matowe blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierają 24 lub 96 tabletek dojelitowych, a blistry jednodawkowe zawierają 24 x 1 i 96 x 1 tabletek w tekturowym pudełku.

Butelka z HDPE z zamknięciem z polipropylenu (PP) zawiera 60 tabletek dojelitowych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10

6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25683

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.12.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.09.2022 r.