

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole STADA, 100 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa

Tabletki w kształcie kapsułki, w żółtej otoczce, o długości około 17.5 mm i szerokości 6.7 mm, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100P”, gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Posaconazole STADA jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- inwazyjna aspergiloza

Posaconazole STADA jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dzieci i młodzieży 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, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybniać oporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;

Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania dawek terapeutycznych, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Lek Posaconazole STADA jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów: dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię indukującą remisję mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których istnieje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- Pacjenci po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek pnia (ang. hematopoietic stem cell transplant – HSCT) otrzymujący wysokie dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których istnieje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dla produktów leczniczych pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, przeznaczonych do stosowania w drożdżycy jamy ustnej i

gardła.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń grzybiczych lub w leczeniu podtrzymującym u pacjentów wysokiego ryzyka, u których pozakonazol stosowany jest zapobiegawczo.

Brak zamienności między pozakonazolem w postaci tabletek i pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej

Nie należy stosować zamiennie tabletek i zawiesiny doustnej ze względu na różnice między tymi dwiema formułacjami co do częstotliwości dawkowania, podawania z posiłkami i osiąganych stężeń leku w osoczu. Dlatego należy przestrzegać zaleceń dawkowania swoistych dla każdej postaci produktu leczniczego.

Dawkowanie

Pozakonazol jest także dostępny w postaci zawiesiny doustnej o stężeniu 40 mg/ml oraz w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 300 mg. Pozakonazol w postaci tabletek na ogół zapewnia wyższe stężenie produktu leczniczego w osoczu niż pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej zarówno na czczo, jak i po posiłku. W związku z tym, pozakonazol w tabletkach jest preferowaną formułacją z punktu widzenia optymalizacji stężeń w osoczu.

Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dla dorosłych przedstawiono w Tabeli 1.

Pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej jest zalecany do stosowania doustnego u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat i starszych o masie ciała 40 kg lub mniejszej. Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania, patrz ChPL dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dla dorosłych w zależności od wskazania

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia (Patrz punkt 5.2)
Leczenie inwazyjnej aspergilozy (tylko dla dorosłych)	Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg) raz na dobę. Każdą dawkę w tabletkach można przyjmować niezależnie od posiłków. Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni. Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne.
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	Dawka nasycająca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każda dawka może być przyjęta niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	Dawka nasycająca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każda dawka może być przyjęta niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie pozakonazolu należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym początkiem neutropenii i kontynuować do upływu 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów przekroczy 500 komórek/mm ³ .
---	---

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie przewiduje się wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane dotyczące wpływu zaburzeń czynności wątroby (w tym z grupy C wg klasyfikacji Child-Pugh dla przewlekłych chorób wątroby) na farmakokinetykę pozakonazolu wskazują na zwiększenie stężenia leku w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale nie świadczą o konieczności modyfikacji dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane kliniczne nie są dostępne.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego

Tabletki dojelitowe można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości popijając je wodą. Nie należy ich rozcinać, żuć ani łamać.

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 leków metabolizowanych przez CYP3A4 – terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny – może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko przypadków zaburzeń rytmu typu *torsade des pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA – symwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie podczas fazy rozpoczęcia leczenia i dostosowywania dawki wenetoklaksu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Brak informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli.

Hepatotoksyczność

W czasie stosowania pozakonazolu zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. niewielkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej, i (lub) zapalenie wątroby manifestujące się klinicznie). Podwyższone wyniki prób wątrobowych na ogół wracały do normy po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach dochodziło do ich normalizacji bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów, występowały rzadko.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania pozakonazolu u pacjentów z niewydolnością wątroby ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne oraz możliwość występowania wyższych stężeń pozakonazolu w osoczu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynności wątroby

Należy oceniać wyniki oznaczeń parametrów czynności wątroby na początku i w trakcie terapii pozakonazolem. Pacjentów, u których stwierdzone zostaną nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby podczas terapii produktem Posaconazole STADA należy rutynowo monitorować pod kątem rozwoju cięższego uszkodzenia wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczanie parametrów czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i bilirubiny).

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Posaconazole STADA w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

Wydłużenie odstępu QTc

Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc.

Produktu Posaconazole STADA nie wolno stosować z innymi produktami leczniczymi, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Produkt Posaconazole STADA należy stosować ostrożnie u pacjentów z warunkami sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, do których należy:

- Wrodzony lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc
- Kardiomiopatia, zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności mięśnia sercowego
- Bradykardia zatokowa
- Współistniejące objawowe zaburzenia rytmu serca
- Jednoczesne przyjmowanie leków mogących wydłużać odstęp QTc (innych niż wymienione w punkcie 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Posaconazole STADA i w czasie leczenia należy monitorować zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza dotyczące stężeń potasu, magnezu lub wapnia. W razie konieczności, należy je wyrównywać.

Interakcje z innymi lekami

Pozakonazol jest inhibitorem CYP3A4. Z tego powodu należy go stosować tylko w szczególnych przypadkach w czasie leczenia innymi lekami metabolizowanymi przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Midazolam i inne benzodiazepiny

Ze względu na ryzyko długotrwałej sedacji i możliwej depresji oddechowej jednoczesne podawanie pozakonazolu z jakimikolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez cytochrom CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) należy rozważać tylko w przypadkach, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy rozważyć modyfikację dawek benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Działanie toksyczne winkrystyny

Jednoczesne podawanie leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z neurotoksycznością i innymi poważnymi reakcjami niepożądanymi, w tym napadami drgawkowymi, neuropatią obwodową, zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego i porażenną niedrożnością przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, w tym pozakonazol, należy zarezerwować dla przypadków, w których nie ma alternatywnych możliwości leczenia przeciwgrzybiczego (patrz punkt 4.5).

Działanie toksyczne wenetoklaksu

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A, w tym pozakonazolu z substratem CYP3A4 wenetoklaksem może zwiększać działanie toksyczne wenetoklaksu, w tym ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. TLS, *tumour lysis syndrome*) i neutropenii (patrz punkty 4.3 i 4.5). Szczegółowe zalecenia podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

Antybiotyki z grupy pochodnych ryfamycyny (ryfampicyna, ryfabutyna), niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) i efawirenz.

Stosowane jednocześnie z pozakonazolem mogą znacznie zmniejszać jego stężenie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania tych leków z produktem Posaconazole STADA, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Ekspozycja osoczowa

Stężenia pozakonazolu w osoczu po podaniu tego leku w postaci tabletek są zazwyczaj wyższe niż stężenia uzyskiwane po zastosowaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. U niektórych pacjentów stężenia pozakonazolu w osoczu w przypadku zastosowania tego leku w postaci tabletek mogą z czasem wzrosnąć (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Dane dotyczące farmakokinetyki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit (takimi jak ciężka biegunka) są ograniczone. Pacjenci z ciężką biegunką lub wymiotami powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia przełomu zakażeń grzybiczych.

Produkt Posaconazole STADA zawiera sód:

Stężenie sodu w produkcie leczniczym wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej tabletkce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na pozakonazol

Pozakonazol jest metabolizowany w mechanizmie glukuronidacji kwasem UDP-glukuronowym (reakcja enzymatyczna II fazy), a w warunkach *in vitro* jest usuwany przez p-glikoproteinę (P-gp). Z tego względu związki będące inhibitorami (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna i tym podobne) lub induktorami (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe i tym podobne) wyżej wymienionych szlaków eliminacji mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

Ryfabutyna

Po podaniu ryfabutyny (300 mg raz na dobę) C_{max} (maksymalne stężenie w osoczu) i AUC (pole pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu w czasie) pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio do 57% i 51%.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Posaconazole STADA i innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Patrz również poniżej odnośnie do wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyny w osoczu.

Efawirenz

Po podaniu efawirenu (400 mg raz na dobę) wartości C_{max} i AUC pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio o 45% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Posaconazole STADA i efawirenu, chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

Fosamprenawir

Stosowanie fosamprenawiru w skojarzeniu z pozakonazolem może prowadzić do zmniejszenia stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie obu leków, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku występowania przełomowych zakażeń grzybiczych. Podawanie wielokrotnych dawek fosamprenawiru (700 mg 2 razy na dobę przez 10 dni) powodowało obniżenie wartości C_{max} i AUC pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg raz na dobę w 1. dobie, 200 mg dwa razy na dobę w 2. dobie, a następnie 400 mg dwa razy na dobę przez 8 dni) o odpowiednio

21% i 23%. Wpływ pozakonazolu na poziom fosamprenawiru podczas stosowania fosamprenawiru z rytonawirem nie jest znany.

Fenytoina

Po podaniu fenytoiny (200 mg raz na dobę) wartości C_{max} i AUC pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio o 41% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Posaconazole STADA i fenytoiny oraz podobnych induktorów (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

Antagoniści receptora H_2 i inhibitory pompy protonowej

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie skutków w przypadku jednoczesnego stosowania pozakonazolu w tabletkach z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptorów H_2 i inhibitorami pompy protonowej. W przypadku jednoczesnego stosowania pozakonazolu w tabletkach z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptorów H_2 i inhibitorami pompy protonowej nie jest konieczna modyfikacja dawki pozakonazolu w tabletkach.

Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze

Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych doustnie. Może być konieczne obniżenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których wzrost stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkę. Przeprowadzono kilka badań dotyczących interakcji na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco mniejszy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego stosowania pozakonazolu na stężenia substratów cytochromu CYP3A4 w osoczu może także się zmieniać u danego pacjenta.

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

Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny jest przeciwwskazane. Równoczesne stosowanie tych leków może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków zaburzeń rytmu „torsade des pointes” (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu

Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu (ergotaminy i dihydroergotaminy), powodując zatrucie. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Pozakonazol może istotnie zwiększać stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4. Należy przerwać leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA w czasie stosowania pozakonazolu, ponieważ zwiększenie stężenia statyn jest kojarzone z wystąpieniem rhabdmiolizy (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy barwinka

Większość alkaloidów barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) to substraty CYP3A4. Jednoczesne podawanie leków przeciwnowotworowych z grupy azoli, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z poważnymi reakcjami niepożądanymi na lek (patrz punkt 4.4). Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka w osoczu, co może prowadzić do neurotoksyczności i innych poważnych reakcji niepożądanych. Dlatego u pacjentów przyjmujących alkaloidy barwinka, w tym

winkrystynę, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, w tym pozakonazol, należy zarezerwować dla przypadków, w których nie ma alternatywnych możliwości leczenia przeciwgrzybiczego.

Ryfabutyna

Pozakonazol podwyższa wartości $C_{\max}$ i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz również powyżej odnośnie do wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).

Syrolimus

U zdrowych osób dawki wielokrotne pozakonazolu podawanego w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) powodowało wzrost wartości $C_{\max}$ i AUC syrolimusu (pojedyncza dawka 2 mg) odpowiednio średnio 6,7-krotnie i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5- krotnie).

Wpływ pozakonazolu na działanie syrolimusu u pacjentów nie jest znane, jednakże przewiduje się, że będzie ono zmienne z uwagi na fakt zróżnicowanej ekspozycji pacjentów na pozakonazol. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i syrolimusu nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest nieuniknione, zaleca się znaczne obniżenie dawki syrolimusu w momencie rozpoczynania terapii pozakonazolem. Należy również bardzo często kontrolować minimalne stężenia syrolimusu w pełnej krwi. Stężenie syrolimusu należy oznaczać w momencie rozpoczęcia leczenia pozakonazolem, w czasie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę syrolimusu. Należy zwrócić uwagę, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i wartością AUC tego leku ulega zmianie. W rezultacie minimalne stężenie syrolimusu mieszczące się w typowym zakresie terapeutycznym może wówczas być w rzeczywistości stężeniem subterapeutycznym. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia minimalne leku oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i wyniki biopsji tkanek.

Cyklosporyna

W grupie pacjentów po przeszczepie serca otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podawanie 200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej raz na dobę zwiększało stężenia cyklosporyny, powodując konieczność zmniejszenia jej dawki. Istnieją doniesienia, pochodzące z badań klinicznych dotyczących skuteczności leku, o przypadkach poważnych działań niepożądanych, związanych ze zwiększeniem stężenia cyklosporyny, w tym o działaniu nefrotoksycznym i o jednym śmiertelnym przypadku leukoencefalopatii. Rozpoczynając leczenie pozakonazolem u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny (np. do około trzech czwartych dotychczasowej dawki). Następnie, w czasie skojarzonego stosowania i po zakończeniu leczenia pozakonazolem, należy ściśle monitorować stężenia cyklosporyny i, jeśli jest to konieczne, należy modyfikować dawkę cyklosporyny.

Takrolimus

Pozakonazol podwyższa wartości $C_{\max}$ i AUC takrolimusu (0,05 mg/kg m.c. w dawce pojedynczej) odpowiednio o 121% i 358%. W badaniach klinicznych dotyczących skuteczności pozakonazolu stwierdzono występowanie istotnej klinicznie interakcji prowadzącej do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia pozakonazolem. Rozpoczynając stosowanie pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem, należy obniżyć dawkę takrolimusu (np. do około jednej trzeciej podawanej dawki). Następnie należy dokładnie monitorować stężenie takrolimusu we krwi w czasie leczenia pozakonazolem i po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio modyfikować dawkę takrolimusu.

Inhibitory proteazy HIV

Ponieważ inhibitory proteazy HIV są substratami dla CYP3A4, można się spodziewać, że pozakonazol będzie zwiększał stężenie tych leków antyretrowirusowych w osoczu. Jednoczesne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (300 mg jeden raz na dobę) przez 7 dni u osób zdrowych powodowało wzrost

wartości C_{max} i AUC atazanawiru, średnio odpowiednio 2,6-krotny oraz 3,7-krotny (w zakresie od 1,2- do 26-krotności). Po jednoczesnym podawaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg na dobę) przez siedem dni u osób zdrowych wartości C_{max} i AUC atazanawiru rosły średnio odpowiednio 1,5-krotnie i 2,5-krotnie (zakres od 0,9 do 4,1-krotnie). Włączeniu pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszył wzrost stężeń bilirubiny w osoczu. W przypadku jednoczesnego podawania z pozakonazolem zalecana jest częsta kontrola działań niepożądanych oraz objawów toksycznych związanych z działaniem leków antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4

W badaniu na zdrowych ochotnikach podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg jeden raz na dobę przez 10 dni) powodowało wzrost wartości AUC midazolamu podawanego dożylnie (0,05 mg/kg) o 83 %. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach wielokrotne dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) podwyższały wartości C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie (pojedyncza dawka 0,4 mg) odpowiednio średnio 1,3-krotnie i 4,6-krotnie (zakres od 1,7 do 6,4-krotnie). Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni powodował wzrost wartości C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie odpowiednio 1,6- i 6,2-krotny (zakres od 1,6- do 7,6-krotności). Obie dawki pozakonazolu podwyższały wartości C_{max} i AUC midazolamu podawanego doustnie (pojedyncza dawka doustna 2 mg) odpowiednio 2,2- i 4,5-krotnie. Dodatkowo, podawany jednocześnie pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni okres półtrwania midazolamu z około 3-4 godzin do 8-10 godzin.

Jeśli pozakonazol jest stosowany jednocześnie z benzodiazepinami, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem), należy rozważyć modyfikację dawki z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące kanały wapniowe, metabolizowane przez CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nifedypina)

W czasie jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częstą kontrolę działań niepożądanych i toksycznych, związanych z tymi lekami. Może być konieczna modyfikacja dawki leku z grupy blokerów kanałów wapniowych.

Digoksyna

Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze wzrostem stężenia digoksyny w osoczu. Dlatego pozakonazol może podwyższać stężenie digoksyny w osoczu, zatem należy kontrolować stężenie digoksyny rozpoczynając lub kończąc leczenie pozakonazolem.

Pochodne sulfonilomocznika

U niektórych zdrowych ochotników otrzymujących jednocześnie pozakonazol i glipizyd obserwowano obniżenie stężeń glukozy. U pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie stężeń glukozy.

Kwas all-trans-retynowy (ang. ATRA, all-trans retinoic acid) lub tretynoina

ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć stosowną modyfikację dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

Wenetoklaks

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania pozakonazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Leku Posaconazole STADA nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla matki znacznie przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano wydzielania pozakonazolu z mlekiem ludzkim. Podczas leczenia produktem Posaconazole STADA należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Pozakonazol nie wpływał na płodność samców szczurów w dawce nie większej niż 180 mg/kg (co odpowiada 3,4-krotności dawki 300 mg w oparciu o dane dotyczące stężeń w osoczu pacjentów w stanie stacjonarnym) ani u samic szczurów w dawce nie większej niż 45 mg/kg (odpowiednik 2,6-krotności dawki 300 mg w oparciu o dane dotyczące stężeń w osoczu pacjentów w stanie stacjonarnym). Brak danych klinicznych oceniających wpływ pozakonazolu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy, senność, itp.), zgłoszone podczas stosowania pozakonazolu, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą głównie z badań z zastosowaniem zawiesiny doustnej. Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniono u > 2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem należały nudności, wymioty, biegunka, gorączka i zwiększone stężenie bilirubiny.

Pozakonazol w postaci tabletek

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 104 zdrowych ochotników i 230 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego profilaktyki przeciwgrzybiczej. Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 288 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego leczenia inwazyjnej aspergilozy, z których 161 pacjentów otrzymywało koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, a 127 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy w postaci tabletek. Produkt w postaci tabletek był badany tylko u pacjentów z AML (ostra białaczka szpikowa) i MDS (zespół mielodysplastyczny) oraz u pacjentów po HSCT (przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych), u których występuje choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD) lub u osób, u których istnieje 9 ryzyko wystąpienia tej choroby. Maksymalny czas ekspozycji na produkt w postaci tabletek był krótszy niż w przypadku zawiesiny doustnej. Ekspozycja osoczowa po zastosowaniu produktu w postaci tabletek była wyższa od ekspozycji obserwowanej po podaniu zawiesiny doustnej.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w tabletkach oceniono u 230 pacjentów włączonych do kluczowego badania klinicznego. Pacjentów włączano do nieporównawczego badania farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w postaci tabletek podawanego w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej. U pacjentów występowały schorzenia podstawowe powodujące upośledzenie układu odpornościowego, w tym hematologiczne nowotwory złośliwe, neutropenia po chemioterapii, GVHD i stan po HSCT. Mediana czasu trwania terapii pozakonazolem wyniosła 28 dni. Dwudziestu pacjentów otrzymywało lek w dawce dobowej 200 mg, a 210 pacjentów – w dawce dobowej 300 mg (po podaniu leku dwa razy na dobę w dniu 1 w każdej kohorcie). Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek i koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono również w kontrolowanym badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy. Maksymalny czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy był podobny do badanego w przypadku stosowania zawiesiny doustnej w leczeniu ratunkowym i był dłuższy niż w przypadku profilaktycznego stosowania tabletek lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: 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 zgłoszone w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i częstości występowania*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częste:	neutropenia
Niezbyt częste:	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony
Rzadkie:	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt częste:	reakcja alergiczna
Rzadkie:	reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadkie:	niedoczynność nadnerczy, obniżenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częste:	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt częste:	hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt częste:	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu
Rzadkie:	zaburzenia psychiatryczne, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Częste:	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku
Niezbyt częste:	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność
Rzadkie:	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt częste:	niewyraźne widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku
Rzadkie:	podwójne widzenie, mroczki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadkie:	uszkodzenie słuchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt częste:	zespół wydłużonego odstępu QT _s , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym _s , kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia
Rzadkie:	<i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Częste:	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt częste:	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych

Rzadkie:	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt częste:	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłylenie oddechu
Rzadkie:	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo częste:	nudności
Częste:	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zaparcie, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy
Niezbyt częste:	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej
Rzadkie:	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częste:	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)
Niezbyt częste:	uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczką, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby
Rzadkie:	niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częste:	wysypka, świąd
Niezbyt częste:	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny
Rzadkie:	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt częste:	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt częste:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Rzadkie:	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt częste:	zaburzenia miesiączki
Rzadkie:	ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Częste:	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia
Niezbyt częste:	obrzęki, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na lek, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych
Rzadkie:	obrzęk języka, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	

Niezbyt częste:	zmiany stężeń innych leków, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej
-----------------	--

* Na podstawie działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.

§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończone 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, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia z przedawkowaniem pozakonazolu w postaci tabletek.

W czasie badań klinicznych u pacjentów stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg/dobę nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami.

Przypadkowe przedawkowanie dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

Pozakonazol nie jest usuwany w czasie hemodializy. Nie ma specjalnego leczenia w przypadku przedawkowania pozakonazolu. Można rozważyć leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC04.

Mechanizm działania

Pozakonazol jest inhibitorem 14 α -demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

Mikrobiologia

Wykazano aktywność pozakonazolu *in vitro* przeciwko następującym drobnoustrojom: *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), *Candida* species (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* oraz drobnoustrojom należącym do rodzajów *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*.

Dane mikrobiologiczne sugerują, że pozakonazol jest aktywny wobec rodzajów *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, jednakże dane kliniczne są obecnie zbyt ograniczone, aby ocenić skuteczność

pozakonazolu przeciwko tym patogenom.

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

Oporność

W warunkach klinicznych izolowano szczepy o obniżonej wrażliwości na pozakonazol. Głównym mechanizmem oporności jest zmiana podstawników w cząsteczce białka docelowego – CYP51.

Epidemiologiczne wartości graniczne (ECOFF) dla rodzaju *Aspergillus*.

Wartości ECOFF dla pozakonazolu, które odróżniają populacje dzikie od izolatów z nabytą opornością ustalono wykorzystując metodykę EUCAST (Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości).

Wartości ECOFF 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

Obecna ilość danych nie wystarczy do ustalenia wartości klinicznych stężeń granicznych dla *Aspergillus* spp. Wartości ECOFF nie odpowiadają klinicznym punktom granicznym.

Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości

Określone przez EUCAST wartości graniczne MIC do oznaczania wrażliwości na pozakonazol [wrażliwy (S), oporny (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 nie ma wystarczających danych pozwalających określić kliniczne wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości dla innych gatunków z rodzaju *Candida*.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

Stosowanie skojarzonego leczenia przeciwgrzybiczego nie powinno zmniejszać ani skuteczności pozakonazolu, ani innych leków. Jednakże brak obecnie dowodów klinicznych, że leczenie skojarzone zwiększa skuteczność.

Doświadczenie kliniczne

Podsumowanie badania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek w leczeniu inwazyjnej aspergilozy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono 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 pozakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Pacjenci z grupy porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę w

dniu 1., a następnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 67 dni (pozakonazol) i 64 dni (worykonazol).

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, *intent-to-treat*) (złożonej ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego) 288 pacjentów otrzymywało pozakonazol, a 287 pacjentów otrzymywało worykonazol. Populacja wszystkich pacjentów ujętych w analizie statystycznej (ang. FAS, *full analysis set population*) jest podzbiorem wszystkich pacjentów w populacji ITT, którzy w drodze niezależnego orzekania zostali zaklasyfikowani jako pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą: 163 pacjentów do grupy leczonej pozakonazolem i 171 pacjentów do grupy leczonej worykonazolem. Śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz globalną odpowiedź kliniczną na leczenie w tych dwóch populacjach pacjentów przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Badanie 1 dotyczące stosowania pozakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy: śmiertelność z dowolnej przyczyny w dniu 42. oraz w dniu 84. w populacji ITT oraz populacji FAS

	Pozakonazol		Worykonazol		
Populacja	N	n (%)	N	n (%)	Różnica* (95 % CI)
Śmiertelność w dniu 42. w populacji ITT	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6; 1,0)
Śmiertelność w dniu 84. w populacji ITT	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9; 4,9)
Śmiertelność w dniu 42. w populacji FAS	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2; 8,8)
Śmiertelność w dniu 84. w populacji FAS	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1 % (-6,9; 13,1)
* Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochrana-Mantela-Haenszela.					

Tabela 4. Badanie 1 dotyczące stosowania pozakonazolu w leczeniu inwazyjnej aspergilozy: globalna odpowiedź kliniczna w tygodniu 6. oraz w tygodniu 12. w populacji FAS

	Pozakonazol		Worykonazol		
Populacja	N	Powodzenie leczenia (%)	N	Powodzenie leczenia (%)	Różnica* (95 % CI)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 6.	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 12	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4% (-13,9; 7,1)
* Uzyskaną globalną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako przeżycie z częściową lub całkowitą odpowiedzią. Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochrana-Mantela-Haenszela.					

Podsumowanie badania pomostowego dotyczącego pozakonazolu w postaci tabletek

Badanie 5615 to nieporównawcze badanie wieloośrodkowe przeprowadzone w celu oceny

właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i tolerancji pozakonazolu w postaci tabletek. Badanie 5615 zostało przeprowadzone w populacji pacjentów podobnej do tej, która była wcześniej badana w ramach kluczowego programu klinicznego zawiesiny doustnej pozakonazolu. Dane farmakokinetyczne i dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badania 5615 zostały połączone z istniejącymi danymi (w tym danymi dotyczącymi skuteczności) uzyskanymi dla zawiesiny doustnej.

Populacja badana obejmowała: 1) pacjentów z AML lub MDS, którzy niedawno otrzymali chemioterapię i u których wystąpiła istotna neutropenia lub u których przewiduje się jej wystąpienie lub 2) pacjentów, którzy przebyli HSCT i otrzymywali leczenie immunosupresyjne w celu zapobiegania chorobie GvHD lub w celu jej leczenia. Oceniono dwie różne grupy dawkowania: 200 mg dwa razy na dobę w dniu 1, a następnie 200 mg raz na dobę (część 1A) i 300 mg dwa razy na dobę w dniu 1, a następnie 300 mg raz na dobę (część 1B i część 2).

Seryjne próbki do oznaczenia parametrów PK były pobierane w dniu 1 i w stanie stacjonarnym w dniu 8 u wszystkich pacjentów uczestniczących w części 1 i w pewnej podgrupie pacjentów uczestniczących w części 2 badania. Ponadto pobierano rozproszone próbki do oznaczenia parametrów PK w ciągu kilku dni w stanie stacjonarnym przed kolejną dawką leku (C_{min}) w większej populacji pacjentów. Na podstawie średnich wartości stężeń C_{min} , przewidywane średnie stężenie (Cav) można było obliczyć dla 186 pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg. Analiza farmakokinetyczna Cav u pacjentów wykazała, że u 81% pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg raz na dobę osiągnięto przewidywany poziom Cav w stanie stacjonarnym – od 500 do 2500 ng/ml. U jednego pacjenta (<1%) przewidywana wartość Cav wyniosła poniżej 500 ng/ml, a u 19% pacjentów przewidywana wartość Cav wyniosła powyżej 2500 ng/ml. Średnia przewidywana wartość Cav w stanie stacjonarnym wyniosła u uczestników badania 1970 ng/ml.

W tabeli 5 przedstawiono porównanie ekspozycji (Cav) po podaniu pacjentom pozakonazolu w postaci tabletek i w postaci zawiesiny doustnej w dawkach terapeutycznych, w formie analizy kwartyli. Wartości ekspozycji po podaniu leku w tabletkach są zazwyczaj wyższe niż po podaniu leku w zawieszynie doustnej, ale jednocześnie przedziały wartości ekspozycji dla obu postaci leku częściowo nakładają się na siebie.

Tabela 5. Analiza kwartyli Cav w kluczowych badaniach pacjentów otrzymujących pozakonazol w tabletkach lub w zawieszynie doustnej

	Pozakonazol w tabletkach	Pozakonazol w zawieszynie doustnej		
	Profilaktyka u pacjentów z AML i HSCT, badanie 5615	Profilaktyka u pacjentów z GvHD, Badanie 316	Profilaktyka u pacjentów z neutropenią, badanie 1899	Leczenie – aspergiloza inwazyjna Badanie 0041
	300 mg raz na dobę (dzień 1: 300 mg dwa razy na dobę)*	200 mg trzy razy na dobę	200 mg trzy razy na dobę	200 mg cztery razy na dobę (pacjenci hospitalizowani), a następnie 400 mg dwa razy na dobę
Kwartyl	Zakres pCav (ng/ml)	Zakres Cav (ng/ml)	Zakres Cav (ng/ml)	Zakres Cav (ng/ml)
I kw.	442 – 1 223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
II kw.	1 240 – 1 710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
III kw.	1 719 – 2 291	915 – 1 563	490 – 734	550 – 861
IV kw.	2 304 – 9 523	1 563 – 3 650	734 – 2 200	877 – 2 010
pCav: przewidywana wartość Cav Cav = średnie stężenie mierzone w stanie stacjonarnym *20 pacjentów otrzymało lek w dawce 200 mg raz na dobę (dzień 1: 200 mg dwa razy na dobę)				

Podsumowanie badań dotyczących pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej

Aspergiloza inwazyjna

W nieporównawczym badaniu leczenia ratującego życie (ang. *salvage therapy trial*) oceniano stosowany pozakonazol w zawiesinie doustnej w dawce podzielonej wynoszącej 800 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać leku) lub itraconazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych leków (badanie 0041). Wyniki kliniczne porównywano z wynikami zewnętrznej grupy kontrolnej, uzyskanymi na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzna grupa kontrolna składała się z 86 pacjentów leczonych dostępnymi metodami (jak wyżej) głównie w tym samym czasie i w tych samych ośrodkach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy została uznana za postać oporną na wcześniejsze leczenie zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w zewnętrznej grupie kontrolnej (79 %).

Jak przedstawiono w Tabeli 6. dobra odpowiedź (pełne lub częściowe wyleczenie) pod koniec leczenia wystąpiła u 42% pacjentów otrzymujących pozakonazol, w porównaniu z 26% pacjentów z grupy zewnętrznej. Jednakże nie było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną grupą kontrolną należy oceniać ostrożnie.

Tabela 6. Całkowita skuteczność pozakonazolu w zawiesinie doustnej pod koniec leczenia inwazyjnej aspergilozy w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną

	Pozakonazol w zawiesinie doustnej	Zewnętrzna grupa kontrolna
Odpowiedź całkowita	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Skuteczność w stosunku do poszczególnych gatunków		
Wszystkie potwierdzone badaniem mykologicznym <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 rzadsze gatunki lub gatunki nieznanne

Fusarium spp.

11 z 24 pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w zawiesinie doustnej w dawkach podzielonych, w sumie 800 mg na dobę. Mediana leczenia wynosiła 124 dni, a maksymalny czas leczenia 212 dni. Wśród osiemnastu pacjentów, którzy nie tolerowali lub mieli zakażenie oporne na amfoterycynę B lub itraconazol, siedmiu pacjentów uznano za reagujących na leczenie.

Chromoblastomikoza/grzybniak

9 z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem w zawiesinie doustnej w dawkach podzielonych, w sumie 800 mg na dobę. Mediana leczenia wynosiła 268 dni, a maksymalny czas leczenia 377 dni. Pięciu z wyżej wymienionych pacjentów miało chromoblastomikozę wywołaną przez *Fonsecaea pedrosoi*, natomiast u 4 zdiagnozowano grzybniaka, spowodowanego głównie zakażeniem gatunkami z rodzaju *Madurella*.

Kokcydoidomikoza

11 z 16 pacjentów leczono skutecznie (pełne lub częściowe ustąpienie wyjściowych objawów przedmiotowych i podmiotowych pod koniec leczenia) pozakonazolem w zawiesinie doustnej w dawkach podzielonych, w sumie 800 mg na dobę. Mediana leczenia wynosiła 296 dni, a maksymalny czas leczenia 460 dni.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (ang. Invasive Fungal Infections – IFI) (badania 316 i 1899)

Przeprowadzono dwa randomizowane, kontrolowane badania profilaktycznego stosowania leku u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 316 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy na dobę) z flukonazolem w postaci kapsułek (400 mg raz na dobę) u pacjentów po przeszczepie allogenicznym hematopoetycznych komórek pnia z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* – GVHD). Głównym punktem końcowym określającym skuteczność była częstość występowania udowodnionych lub prawdopodobnych przypadków IFI w 16 tygodniu po randomizacji. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, zaślepiony względem leczenia stosowanego u poszczególnych pacjentów.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania udowodnionych lub prawdopodobnych przypadków IFI w czasie leczenia (od podania pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni). Większość pacjentów (377/600; [63%]) miało na początku leczenia ostrą postać GVHD stopnia 2. lub 3., lub przewlekłą zaawansowaną postać GVHD (195/600; [32,5%]). Średni czas leczenia wynosił 80 dni dla pozakonazolu i 77 dni dla flukonazolu.

W randomizowanym, zaślepionym dla oceniającego badaniu 1899 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci zawiesiny (400 mg raz na dobę) lub itraconazolem w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z neutropenią, otrzymujących chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Głównym punktem końcowym określającym skuteczność była częstość występowania udowodnionych lub prawdopodobnych przypadków IFI w czasie leczenia. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, zaślepiony względem leczenia stosowanego u poszczególnych pacjentów. Głównym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania udowodnionych lub prawdopodobnych przypadków IFI 100 dni po randomizacji. Najczęstszą chorobą podstawową była nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa (435/602; [72%]). Średni czas leczenia wynosił 29 dni dla pozakonazolu i 25 dni dla flukonazolu i itraconazolu.

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem przełomowym była aspergiloza. Wyniki obu badań zebrano w tabelach 7 i 8. U pacjentów otrzymujących profilaktycznie pozakonazol występowało mniej przełomowych zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus* w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych.

Tabela 7. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w zawieszynie doustnej	Grupa kontrolna ^a	Wartość P
Odsetek (%) pacjentów z udowodnionym lub podejrzanym IFI			
W okresie leczenia^b			
1899 ^a	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^c	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
W zdefiniowanym okresie^c			
1899 ^a	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^a	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = pozakonazol.

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

b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni.

c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od dnia wizyty wyjściowej do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.

- d: Wszyscy randomizowani
e: Wszyscy leczeni

Tabela 8. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w zawieszynie doustnej	Grupa kontrolna ^a
Odsetek (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną aspergillozą		
W okresie leczenia^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
W zdefiniowanym okresie^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; POS = pozakonazol.

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

b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni.

c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od dnia wizyty wyjściowej do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.

d: Wszyscy randomizowani

e: Wszyscy leczeni

W badaniu 1899 stwierdzono znamienne zmniejszenie śmiertelności niezależnie od przyczyny na korzyść pozakonazolu [POS 49/304 (16 %) vs FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0,048$].

Prawdopodobieństwo przeżycia do 100. dnia po randomizacji oszacowane metodą Kaplana-Meiera było znamienne wyższe u pacjentów przyjmujących pozakonazol; ten korzystny wpływ na przeżycie wykazano zarówno w analizie wszystkich przyczyn zgonu ($p=0,0354$), jak i w analizie zgonów związanych z IFI ($p=0,0209$).

W badaniu 316 śmiertelność całkowita była podobna (POS, 25 %; FLU, 28 %); jednakże odsetek zgonów związanych z IFI był istotnie niższy w grupie POS (4/301) w porównaniu do grupy FLU (12/299; $p=0,0413$).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania pozakonazolu w postaci tabletek u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

W badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy trzech pacjentów w wieku 14-17 lat leczono pozakonazolem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz tabletek w dawce 300 mg na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie raz na dobę).

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu (pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej; pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Stosowanie pozakonazolu w tych grupach wiekowych potwierdzono na podstawie danych z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań pozakonazolu prowadzonych z udziałem dorosłych oraz danych dotyczących farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania z badań prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych ze stosowaniem pozakonazolu u dzieci i młodzieży w badaniach prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Ocena elektrokardiogramu

Przed podaniem i w czasie stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę z bogatotłuszczowym posiłkiem) u 173 zdrowych ochotników (mężczyzn i kobiet) w wieku od 18. do

85. roku życia wykonywano w tym samym czasie, w okresie 12 godzin, wielokrotne badania EKG. Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian w średniej długości odstępu QTc (QT skorygowany wg Fridericia) w porównaniu z wartościami sprzed podania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zaobserwowano związek między proporcją całkowitej ekspozycji na lek i MIC (AUC/MIC), a wynikiem klinicznym leczenia. Wskaźnik krytyczny (ang. *critical ratio*) dla pacjentów z infekcjami wywołanymi przez gatunki z rodzaju *Aspergillus* wynosił ~ 200. Szczególnie istotne jest uzyskanie maksymalnego stężenia leku w osoczu u pacjentów z infekcjami wywołanymi przez gatunki z rodzaju (patrz punkty 4.2 i 5.2, dotyczące zalecanych schematów leczenia).

Wchłanianie

Mediana T_{max} absorpcji pozakonazolu w tabletkach wynosi 4 do 5 godzin i wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki leku po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych do 300 mg.

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 300 mg pozakonazolu w tabletkach po posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu wartości AUC_{0-72} godziny i C_{max} były wyższe w porównaniu z podaniem leku na czczo (odpowiednio 51% i 16% dla AUC_{0-72} godziny i C_{max}). Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego stwierdzono, że C_{av} pozakonazolu podawanego z posiłkiem zwiększa się o 20% w porównaniu z przyjmowaniem produktu leczniczego na czczo.

U niektórych pacjentów stężenia pozakonazolu w osoczu w przypadku zastosowania tego leku w postaci tabletek mogą z czasem wzrosnąć. Powód tej zależności od czasu nie jest w pełni zrozumiały.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu tabletki pozakonazolu wynosi 394 l (42%), a w badaniach na zdrowych ochotnikach waha się ona w przedziale od 294 do 583 l.

Pozakonazol w wysokim stopniu wiąże się z białkami (>98%), głównie z albuminami surowicy.

Metabolizm

W przypadku pozakonazolu nie występują żadne istotne krążące metabolity, zaś inhibitory enzymów CYP450 najprawdopodobniej nie mają wpływu na jego stężenie.

Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (w powstawaniu których uczestniczy CYP450) stanowią tylko niewielką ilość. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

Wydalenie

Po podaniu w postaci tabletek pozakonazol ulega powolnej eliminacji, z okresem półtrwania ($t_{1/2}$) wynoszącym 29 godzin (zakres od 26 do 31 godzin) i średnią obserwowaną wartością klirensu wynoszącą od 7,5 do 11 l/h. Po podaniu znakowanego pozakonazolu (^{14}C -pozakonazolu), aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77% znakowanej dawki), z czego większość stanowił niezmieniony związek (66% znakowanej dawki).

Przez nerki usuwana jest niewielka część leku: 14% znakowanej dawki wydzielane jest z moczem (< 0,2% znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). W przypadku dawki 300 mg (raz na dobę po podaniu w 1. dniu nasycającej dawki leku wg schematu dwa razy na dobę) stan stacjonarny stężenia leku w osoczu osiągnąć jest do dnia 6.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego oceniającego farmakokinetykę pozakonazolu przewidywano stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym u pacjentów, którym podawano pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę po podaniu dwa razy na dobę w dniu 1. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Tabela 9. Przewidywana populacyjna mediana (10. percentyl, 90. percentyl) stężeń pozakonazolu w stanie stacjonarnym w osoczu u pacjentów po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.)

Schemat leczenia	Populacja	C _{av} (ng/ml)	C _{min} (ng/ml)
Tabletka (na czczo)	Profilaktyka	1 550 (874; 2 690)	1 330 (667; 2400)
	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)

Z analizy farmakokinetyki pozakonazolu w populacji pacjentów wynika, że rasa, płeć, zaburzenia czynności nerek oraz choroba (profilaktyka lub leczenie) nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu.

Dzieci (< 18 lat)

Doświadczenie dotyczące stosowania pozakonazolu w postaci tabletek u dzieci i młodzieży jest ograniczone (n=3).

W populacji pacjentów pediatrycznych oceniano farmakokinetykę pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Po podaniu 800 mg zawiesiny doustnej pozakonazolu na dobę w dawkach podzielonych w ramach leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najniższe stężenie leku w osoczu u 12 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat (817 ng/ml). Brak dostępnych danych na temat farmakokinetyki leku u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Podobnie, w badaniu profilaktyki u 10 młodocianych (od 13 do 17 lat) średnia średniego stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym (C_{av}) była podobna do wartości C_{av} obserwowanych u osób dorosłych (≥ 18 lat).

Płeć

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach u mężczyzn i kobiet jest podobna.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano różnic bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych osób.

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z wiekiem. Stężenie C_{av} pozakonazolu jest zasadniczo porównywalne u pacjentów młodych i pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat); jednakże u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) C_{av} zwiększa się o 11%. Dlatego sugeruje się ściśle monitorowanie pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) w celu wykrycia działań niepożądanych.

Farmakokinetyki pozakonazolu w postaci tabletek są porównywalne u osób młodych i osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Różnice farmakokinetyczne zależne od wieku nie są uważane za istotne klinicznie, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Rasa

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania pozakonazolu w tabletkach u osób różnych ras.

U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne obniżenie wartości AUC i C_{max} (%) pozakonazolu w zawiesinie doustnej, w porównaniu z osobami rasy białej. Profil bezpieczeństwa był jednak zbliżony u obu badanych grup.

Masa

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 C_{av} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{av} ulega zwiększeniu o 19%. Dlatego sugeruje się ściśle monitorowanie pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg w kierunku przełomowych zakażeń grzybiczych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano wpływu łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ($n=18$, $Cl_{cr} > 20$ ml/min/1,73 m²) na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m²), wartość AUC dla pozakonazolu wykazywała znaczną zmienność [CV (współczynnik wariancji) $> 96\%$], w porównaniu z pozostałymi grupami osób z niewydolnością nerek [CV $< 40\%$]. Jednak ze względu na fakt, że pozakonazol jest tylko w nieznacznym stopniu wydalaný przez nerki, ciężkie zaburzenie czynności nerek prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę leku, dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki. Pozakonazol nie jest usuwany w czasie hemodializy.

Podobne zalecenia mają zastosowanie dla pozakonazolu w tabletkach, jednakże nie przeprowadzono swego rodzaju badania dotyczącego pozakonazolu w tabletkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z lekką (grupa A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowaną (grupa B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężką (grupa C w klasyfikacji Child-Pugh) niewydolnością wątroby (sześciu pacjentów w każdej grupie), średnia wartość AUC była 1,3- do 1,6-krotnie wyższa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiadającej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego leku i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol niż stwierdzony 60% wzrost wartości całkowitej AUC. Półokres eliminacji leku ($t^{1/2}$) był wydłużony z około 27 godzin do ~43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekką do ciężkiej niewydolnością wątroby, aczkolwiek należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu krwi.

Podobne zalecenia mają zastosowanie dla pozakonazolu w tabletkach, jednakże nie przeprowadzono swego rodzaju badania dotyczącego pozakonazolu w tabletkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, stwierdzono hamujący wpływ na syntezę hormonów steroidowych. Hamujący wpływ na czynność nadnerczy obserwowano w badaniach toksyczności u szczurów i psów dla stężeń równych lub większych od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Podczas stosowania leku przez okres ≥ 3 miesięcy u psów, przy stężeniach leku mniejszych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp otrzymujących lek przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego ani obwodowego układu nerwowego dla ekspozycji ogólnoustrojowej wyższej od osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych.

W trwającym dwa lata badaniu na szczurach stwierdzono przypadki fosfolipidozy płuc, która powodowała rozszerzenie i niedrożność pęcherzyków płucnych. Powyższe obserwacje nie muszą

świadczą o możliwości wystąpienia zmian czynnościowych u ludzi.

W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podania leku małpom nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i Qtc) przy maksymalnych stężeniach leku w osoczu 8,5 razy wyższych od stężeń osiąganych po zastosowaniu dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania leku szczurom nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 2,1 razy większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano wzrost wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla stężenia odpowiednio 2,1 i 8,5 razy większego od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Wykonano badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję i rozwój okołoporodowy i poporodowy u szczurów. Wykazano przypadki odchyień od normy w budowie układu kostnego i wad rozwojowych, dystocji, wydłużenia czasu trwania ciąży, zmniejszenia średniej liczebności miotu i obniżenia żywotności dla stężeń niższych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne dla stężeń większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

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

W badaniu nieklinicznym, w którym pozakonazol podawano dożylnie bardzo młodym psom (podawany od 2.–8. tygodnia życia) stwierdzono częstsze występowanie powiększenia komórek mózgu u osobników leczonych w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powiększenia komórek mózgu między osobnikami leczonymi a osobnikami kontrolnymi w trakcie późniejszego pięciomiesięcznego okresu bez podawania pozakonazolu. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości neurologicznych, behawioralnych i rozwojowych u psów z tym objawem i nie odnotowano podobnych zmian w mózgu ani w przypadku doustnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 4 dni do 9 miesięcy), ani też w przypadku dożylnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 10 tygodni do 23 tygodni). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany
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 specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są dostarczane w blistrach z folii Aluminium/Aluminium – 24 lub 96 tabletek dojelitowych w blistrach nieperforowanych i 24 x 1 oraz 96 x 1 tabletek w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Białe, nieprzezroczyste blistry z folii PVC/PCTFE/Aluminium – 24 lub 96 tabletek dojelitowych w blistrach nieperforowanych i 24 x 1 oraz 96 x 1 tabletek w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Białe, nieprzezroczyste blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium – 24 lub 96 tabletek dojelitowych w blistrach nieperforowanych i 24 x 1 oraz 96 x 1 tabletek w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Butelka z HDPE z zamknięciem polipropylenowym – 60 tabletek dojelitowych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 26120

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2020

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

03/2023