

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole MSN, 100 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Żółte, w kształcie kapsułki, teksturowane, obustronnie wypukłe tabletki o długości około 18 mm, z wytłoczonym oznaczeniem „MP 1” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Posaconazole MSN jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- inwazyjnej aspergilozy.

Produkt leczniczy Posaconazole MSN jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg i u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- Inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta;
- Fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- Chromoblastomikoza i grzybnia oporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- Kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta.

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

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

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukemia, AML) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. myelodysplastic syndromes, MDS), którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- Pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplant, HSCT), którzy otrzymują duże dawki produktów leczniczych immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest

duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

W leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej.

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 a pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej.

Tabletki nie mogą być stosowane zamiennie z zawiesiną doustną ze względu na różnice w częstotliwości dawkowania tych dwóch postaci produktu leczniczego, stosowaniu z jedzeniem oraz osiąganym stężeniu produktu leczniczego w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci.

Dawkowanie

Pozakonazol jest również dostępny w postaci zawiesiny doustnej o stężeniu 40 mg/mL, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg oraz proszku dojelitowego i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 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, w celu uzyskania optymalnego stężenia w osoczu, tabletki są bardziej odpowiednią postacią niż zawiesina doustna.

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

Pozakonazol w postaci proszku dojelitowego i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej jest zalecany do stosowania doustnego u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych o masie ciała 40 kg lub mniejszej. Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) proszku dojelitowego i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg i u 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 300 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub 300 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji) raz na dobę. Każdą dawkę w postaci tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków. Zalecany całkowity czas trwania leczenia wynosi 6-12 tygodni. Zmiana między dożylnym a doustnym podawaniem jest właściwa, gdy jest to wskazane klinicznie.

Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować 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 wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować 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 wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek w mm ³ .

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przypuszcza się, żeby zaburzenie czynności nerek wpływało na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (w tym z grupy C wg klasyfikacji Child-Pugh przewlekłych chorób wątroby), dotyczące farmakokinetyki pozakonazolu, wskazują na zwiększenie stężenia produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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

Podanie doustne

Pozakonazol może być przyjmowany z posiłkami lub niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich kruszyć, żuć ani dzielić.

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 produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4 - terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny - może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko przypadków częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych 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. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) (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.

Toksyczność dla wątroby

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.

Pozakonazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności 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

Badania czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczania parametrów czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i bilirubiny). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem 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. Pozakonazolu 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). Pozakonazol 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 produktów leczniczych, mogących wydłużać odstęp QTc (innych niż wymienione w punkcie 4.3).

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

Midazolam i inne benzodiazepiny

Ze względu na ryzyko przedłużającej się sedacji i możliwej depresji oddechowej jednoczesne

podawanie pozakonazolu z którymkolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) powinno być rozważane tylko wówczas, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Toksyczne oddziaływanie winkrystyny

Jednoczesne podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu z winkrystyną jest związane z działaniem neurotoksycznym i innymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, w tym napadami drgawkowymi, neuropatią obwodową, zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego oraz z występowaniem niedrożności porażennej jelit. Podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, należy ograniczyć do tych pacjentów, dla których nie jest dostępne inne leczenie przeciwgrzybicze (patrz punkt 4.5).

Toksyczne oddziaływanie 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. tumour lysis syndrome, TLS) i neutropenii (patrz punkty 4.3 i 4.5). Szczegółowe zalecenia podano w ChPL wenetoklaksu.

Antybiotyki z grupy pochodnych ryfamycyny (ryfampicyna, ryfabutyna), flukloksacylina, niektóre produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) i efawirenz

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

Reakcja nadwrażliwości na światło

Pozakonazol może powodować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości na światło. Należy zalecić pacjentom, aby unikali ekspozycji na słońce podczas leczenia bez odpowiedniej ochrony, takiej jak odzież ochronna i krem przeciwsłoneczny o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (ang. Sun Protection Factor, SPF).

Stężenie w osoczu

Stężenia pozakonazolu w osoczu są zazwyczaj wyższe po przyjęciu pozakonazolu w postaci tabletek niż po przyjęciu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. U niektórych pacjentów stężenia osoczowe po zastosowaniu pozakonazolu w postaci tabletek mogą zwiększać się w czasie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia żołądka i jelit

Dane dotyczące farmakokinetyki 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 zakażeń grzybiczych z przełamaniami.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt 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 poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i 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 produkty lecznicze 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 produktu leczniczego w osoczu w czasie) pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio do 57% i 51%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny oraz innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Patrz również poniżej odnośnie wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyny w osoczu.

Efawirenz

Po podaniu efawirenu (400 mg raz na dobę) $C_{\max}$ i AUC pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio o 45% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu 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 produktów leczniczych, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku występowania przełomowych zakażeń grzybiczych. Podawanie wielokrotnej dawki fosamprenawiru (700 mg dwa razy na dobę przez 10 dni) powodowało zmniejszenie 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) $C_{\max}$ i AUC pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio o 41% i 50%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i fenytoiny oraz podobnych induktorów (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

Flukloksacylina

Flukloksacylina (induktor CYP450) może zmniejszać stężenia pozakonazolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i flukloksacyliny, chyba że korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Antagoniści receptora H_2 i inhibitory pompy protonowej

Nie obserwowano znaczących klinicznie następstw w przypadku stosowania pozakonazolu w postaci tabletek jednocześnie z produktami leczniczymi zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej. Nie jest konieczna modyfikacja dawki pozakonazolu w postaci tabletek w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej.

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 zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych 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 niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta.

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

Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Równoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsade des pointes* (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu

Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu (ergotaminy i dihydroergotaminy), powodując zatrucie. Jednoczesne podawanie 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 związane z wystąpieniem rhabdmiolizy (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy barwinka

Alkaloidy barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) są w większości substratami CYP3A4. Jednoczesne podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu z winkrystyną było związane z występowaniem ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka w osoczu, co może powodować działanie neurotoksyczne i inne ciężkie działania niepożądane. Z tego względu podawanie azolowych pochodnych przeciwgrzybiczych, w tym pozakonazolu pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, należy ograniczyć do tych pacjentów, dla których nie jest dostępne inne leczenie przeciwgrzybicze.

Ryfabutyna

Pozakonazol zwiększał 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 wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem stężenia ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).

Syrolimus

U zdrowych osób, wielokrotne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) zwiększało 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). Działanie pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znane, jednakże oczekuje się, że będzie zmiennie z uwagi na fakt zróżnicowanej ekspozycji pacjentów na działanie pozakonazolu. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i syrolimusu nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, zalecane jest, żeby dawka syrolimusu została znacznie zmniejszona w momencie rozpoczynania terapii pozakonazolem. Należy również bardzo często monitorować 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 dostosowywać dawkę syrolimusu. Należy zaznaczyć, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu, zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i AUC ulega zmianie. W wyniku tego stężenie syrolimusu może osiągnąć poziom poniżej stężeń

terapeutycznych. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia produktu leczniczego oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i biopsje tkankowe.

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 produktu leczniczego, o przypadkach poważnych działań niepożądanych, związanych ze zwiększeniem stężenia cyklosporyny, w tym działania nefrotoksycznego i o jednym śmiertelnym przypadku leukoencefalopatii. Rozpoczynając leczenie pozakonazolem u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny (np. do około trzech czwartych stosowanej dawki). Następnie, w czasie skojarzonego stosowania i po zakończeniu leczenia pozakonazolem, jeśli jest to konieczne, należy dostosowywać dawkę cyklosporyny.

Takrolimus

Pozakonazol zwiększa $C_{\max}$ i AUC takrolimusu (0,05 mg/kg mc. 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. W przypadku rozpoczęcia stosowania pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem, należy zmniejszyć 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 dostosowywać dawkę takrolimusu.

Inhibitory proteazy HIV

Ponieważ inhibitory proteazy HIV są substratami dla CYP3A4, można się spodziewać, że pozakonazol będzie zwiększał stężenie tych produktów leczniczych 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 zdrowych osobników zwiększało $C_{\max}$ i AUC atazanawiru średnio odpowiednio 2,6-krotnie oraz 3,7-krotnie (w zakresie od 1,2 do 26-krotnie). 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 zdrowych osobników $C_{\max}$ i AUC atazanawiru zwiększało się średnio odpowiednio 1,5-krotnie i 2,5-krotnie (zakres od 0,9 do 4,1-krotnie). Włączeniu pozakonazolu do leczenia atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie stężeń bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksyczności związanych z działaniem produktów leczniczych 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) zwiększało 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) zwiększały $C_{\max}$ 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 zwiększał $C_{\max}$ i AUC midazolamu podawanego dożylnie odpowiednio 1,6- i 6,2-krotnie (zakres od 1,6 do 7,6-krotnie). Obie dawki pozakonazolu zwiększały $C_{\max}$ i AUC midazolamu podawanego doustnie (pojedyncza dawka doustna 2 mg) odpowiednio 2,2- i 4,5-krotnie. Dodatkowo, jednocześnie podawany pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin. Jeśli pozakonazol jest stosowany jednocześnie z benodiazepinami, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam), należy rozważyć dostosowanie dawki z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego (patrz punkt 4.4).

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

W czasie jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności, związanych z produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego z grupy blokerów kanałów wapniowych.

Digoksyna

Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze zwiększeniem stężenia digoksyny w osoczu. Z tego powodu pozakonazol może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu i należy kontrolować stężenie digoksyny rozpoczynając lub kończąc leczenie pozakonazolem.

Pochodne sulfonylomocznika

U zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie pozakonazol i glipizyd, obserwowano zmniejszenie glikemii. U pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie glikemii.

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

Kwas 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 do 1,6-krotnie i 1,9-krotnie, i AUC do 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 wystarczających danych dotyczących stosowania pozakonazolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie wolno podawać kobietom w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki zdecydowanie 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. Po rozpoczęciu leczenia pozakonazolem karmienie piersią należy przerwać.

Płodność

Pozakonazol nie wpływał na płodność szczurów płci męskiej w dawkach do 180 mg/kg (3,4-krotność tabletki w dawce wynoszącej 300 mg w oparciu o stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów) lub szczurów płci żeńskiej w dawce do 45 mg/kg (2,6-krotność tabletki w dawce

wynoszącej 300 mg w oparciu o stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów). Brak jest doświadczenia klinicznego związanego z oceną wpływu pozakonazolu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować ostrożność, ponieważ w związku ze stosowaniem pozakonazolu zgłaszano przypadki występowania pewnych działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności itp.), 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 nad zawiesiną doustną.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniono u > 2 400 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 zwiększenie stężenia 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 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

Pozakonazol w postaci tabletek oceniano wyłącznie u pacjentów z AML i MDS oraz u pacjentów po HSCT z lub narażonych na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD). Maksymalny czas stosowania tabletek był krótszy niż czas przyjmowania zawiesiny doustnej. Stężenie osoczowe po podaniu produktu leczniczego w tabletkach było wyższe niż stężenie obserwowane w przypadku przyjmowania zawiesiny doustnej.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniano u 230 pacjentów włączonych do kluczowego badania klinicznego. Pacjenci wzięli udział w nieporównawczym badaniu farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w postaci tabletek podawanego w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej. U pacjentów stwierdzono upośledzenie odporności w przebiegu choroby podstawowej, w tym nowotworów hematologicznych, neutropenii po chemioterapii, GVHD oraz po HSCT. Leczenie pozakonazolem prowadzono średnio przez 28 dni. Dwudziestu pacjentów przyjmowało produkt leczniczy w dawce wynoszącej 200 mg na dobę, a 210 pacjentów w dawce wynoszącej 300 mg na dobę (po podaniu produktu leczniczego w każdej kohorcie dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia).

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 częstotliwości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); 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 przedstawiono według układów oraz częstości występowania*

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

Zaburzenia naczyniowe Często: Niezbyst często: Rzadko:	nadciśnienie tętnicze niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyst często: Rzadko:	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłylenie oddechu nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często: Niezbyst często: Rzadko:	nudności wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, oddawanie gazów, zaparcia, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: Niezbyst często: Rzadko:	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP) uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczką, powiększenie wątroby, cholestaza, hepatotoksyczność, zaburzenie czynności wątroby niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: Niezbyst często: Rzadko: Częstość nieznana:	wysypka, świąd owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa reakcja nadwrażliwości na światło [§]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Niezbyst często:	ból pleców, ból szyi, ból mięśniowo-kostny, ból kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często: Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często: Rzadko:	zaburzenia miesiączki ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: Niezbyt często: Rzadko:	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na produkt leczniczy, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błony śluzowej obrzęk języka, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne Niezbyt często:	zmiany stężeń innych produktów leczniczych, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej

* W oparciu o działania niepożądane stwierdzone po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i proszku dojelitowego i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.

§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w zawieszynie doustnej zgłoszono przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończony 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 związanego z przedawkowaniem pozakonazolu w postaci tabletki.

W czasie badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg na dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami. Przypadkowe przedawkowanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg pozakonazolu dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Mikrobiologia

W warunkach *in vitro* wykazano, że pozakonazol działa na następujące drobnoustroje: gatunki z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), rodzaju *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, i gatunki z rodzaju *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne sugerują, że pozakonazol jest aktywny wobec *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*; jednakże dane kliniczne są obecnie zbyt ograniczone, aby ocenić skuteczność pozakonazolu przeciwko tym drobnoustrojom.

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. minimum inhibitory concentration, MIC) *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 zmniejszonej wrażliwości na pozakonazol. Głównym mechanizmem oporności jest zmiana podstawników w cząsteczce białka docelowego - CYP51.

Epidemiologiczne wartości graniczne (ang. epidemiological cut-off, ECOFF) dla szczepów *Aspergillus* spp.

Wartości ECOFF dla pozakonazolu, pozwalające odróżnić populacje dzikie od izolatów z nabytą opornością, określono za pomocą metod Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

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 nie ma wystarczających danych, aby określić kliniczne wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości dla *Aspergillus* spp. Wartości ECOFF nie są tożsame z wartościami klinicznych stężeń granicznych.

Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości

Określone przez EUCAST wartości graniczne MIC do oznaczania wrażliwości na pozakonazol

[wrażliwy (S), oporny (R)]:

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

Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających określić kliniczne wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości dla innych gatunków z rodzaju *Candida*.

Leczenie skojarzone z innymi przeciwgrzybiczymi produktami leczniczymi

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

Doświadczenie kliniczne

Podsumowanie badań 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. intent-to-treat, ITT) (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. full analysis set, FAS) 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

Populacja	Pozakonazol		Worykonazol		Różnica* (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
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 FAS	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 z stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem

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

Populacja	Pozakonazol		Worykonazol		Różnica* (95% CI)
	N	Powodzenie leczenia (%)	N	Powodzenie leczenia (%)	
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 Cochрана-Mantela-Haenszela.					

Podsumowanie danych z badania pomostowego pozakonazolu w postaci tabletek

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 programu klinicznego kluczowych badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Dane z badania 5615 dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania ekstrapolowano na istniejące dane (również dane dotyczące skuteczności) zebrane w związku z oceną zawiesiny doustnej.

W skład populacji uczestników badania wchodziło: 1) pacjenci z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, u których niedawno stosowano chemioterapię i u których wystąpiła znacząca neutropenia lub można było spodziewać się jej wystąpienia albo 2) pacjenci po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku stosujący leczenie immunosupresyjne z powodu choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” lub w ramach profilaktyki tej choroby. Ocenę przeprowadzono w grupach przyjmujących dwie różne dawki: 200 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu terapii, a następnie 200 mg raz na dobę (Część 1A) i 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu terapii, a następnie 300 mg raz na dobę (Część 1B i Część 2).

Serię próbek w celu określenia farmakokinetyki pozakonazolu pobrano w pierwszym dniu leczenia oraz po osiągnięciu stanu stacjonarnego w ósmym dniu od wszystkich pacjentów w części 1 i podgrupy pacjentów w części 2. Ponadto kilka próbek do oceny PK pobrano od większej liczby osób w stanie stacjonarnym w ciągu kilku dni przed podaniem następnej dawki (C_{min}). W oparciu o średnie wartości stężeń C_{min} można wyliczyć przewidywane średnie stężenie (C_{av}) dla 186 pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg. Analiza parametrów farmakokinetycznych u pacjentów, u których wyliczono wartość C_{av} , wykazała, że 81% pacjentów leczonych dawką 300 mg raz na dobę, osiągnięto przewidywane średnie stężenie stanu stacjonarnego wynoszące pomiędzy 500-2500 ng/mL. Jeden pacjent (< 1%) miał przewidywaną wartość C_{av} poniżej 500 ng/mL, a 19% pacjentów miało przewidywaną wartość C_{av} powyżej 2500 ng/mL. Przewidywane średnie stężenie stanu stacjonarnego wyniosło przeciętnie 1970 ng/mL.

W Tabeli 5 porównano ekspozycję (C_{av}) po podaniu pozakonazolu w tabletkach z ekspozycją na pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawkach terapeutycznych, wyrażoną w odniesieniu do kwartyli. Ekspozycja po podaniu pozakonazolu w tabletkach jest zwykle większa, ale pokrywająca się z ekspozycją po podaniu pozakonazolu w zawieszynie doustnej.

Tabela 5. Analiza kwartylowa wartości C_{av} po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów uczestniczących w badaniach kluczowych

	Pozakonazol w postaci tabletek	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej		
	Profilaktyka w AML i HSCT Badanie 5615	Profilaktyka choroby GVHD Badanie 316	Profilaktyka w neutropenii Badanie 1899	Leczenie - Inwazyjna aspergiloza Badanie 0041
	300 mg raz na dobę (pierwszy dzień 300 mg dwa razy na dobę)*	200 mg trzy razy na dobę	200 mg trzy razy na dobę	200 mg cztery razy na dobę (hospitalizacja), a następnie 400 mg dwa razy na dobę
Kwartył (Q)	Zakres wartości pC _{av} (ng/mL)	Zakres wartości pC _{av} (ng/mL)	Zakres wartości pC _{av} (ng/mL)	Zakres wartości pC _{av} (ng/mL)
Q1	442 - 1,223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
Q2	1,240 - 1,710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
Q3	1,719 - 2,291	915 - 1,563	490 - 734	550 - 861
Q4	2,304 - 9,523	1,563 - 3,650	734 - 2,200	877 - 2,010
pC _{av} : przewidywana wartość C _{av} C _{av} = średnie stężenie mierzone w stanie stacjonarnym * 20 pacjentów otrzymywało 200 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 200 mg dwa razy na dobę)				

Podsumowanie badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej

Aspergiloza inwazyjna

W nieporównawczym badaniu leczenia ratującego życie (Badanie 0041) oceniano stosowany pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce podzielonej 800 mg na dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać produktu leczniczego) lub itraconazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych produktów leczniczych. Rezultaty kliniczne porównywano z wynikami z 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 miejscach, 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 z grupą kontrolną, i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną kontrolą należy oceniać ostrożnie.

Tabela 6. Całkowita skuteczność pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniana na zakończenie leczenia inwazyjnej aspergilozy w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną

	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Grupa kontrolna z zewnątrz
Odpowiedź na leczenie ogółem	45/107 (42%)	22/86 (26%)
Powodzenie leczenia w zależności od rodzaju drobnoustrojów Wszystkie potwierdzone w badaniach mykologicznych gatunki z rodzaju <i>Aspergillus</i> spp. ²		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. niger</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
	3/5 (60%)	2/7 (29%)

² W tym mniej znane oraz nieznanne gatunki

Fusarium spp.

11 z 24 pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem

w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. 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 postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. 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*.

Kokcydiodomikoza

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

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (ang. Invasive Fungal Infections, IFIs) (Badania 316 i 1899)

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

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 316 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci kapsułek (400 mg raz na dobę) u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Głównym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w 16 tygodniu po randomizacji. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, nieznający stosowanego leczenia u poszczególnych pacjentów. Głównym drugorzędowym punktem końcowym były udowodnione lub prawdopodobne przypadki 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 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 roztworu doustnego (200 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z neutropenią, otrzymujących cytotoksyczną chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego. Głównym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w czasie leczenia. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, nieznający stosowanego leczenia u poszczególnych pacjentów. Głównym drugorzędowym punktem końcowym były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w 100 dni po randomizacji. Najczęstszą chorobą podstawową była nowozdiagnozowana 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 z przełamania była aspergiloza. Patrz Tabela 7 i Tabela 8, w których zebrano wyniki z obu badań. U pacjentów otrzymujących profilaktycznie pozakonazol, w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych, występowało mniej zakażeń *Aspergillus* z przełamania.

Tabela 7. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Kontrola ^a	Wartość-P
Liczba (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną IFI			

W okresie leczenia ^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
W zdefiniowanym 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 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 początku leczenia 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 postaci zawiesiny doustnej	Kontrola ^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 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 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 początku leczenia do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.

d: Wszystkie osoby randomizowane.

e: Wszystkie osoby leczone.

W badaniu 1899 obserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności ogólnej na korzyść pozakonazolu [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Stosując metodę Kaplana-Meiera stwierdzono, że prawdopodobieństwo przeżycia do dnia 100. po randomizacji było istotnie wyższe u osób otrzymujących pozakonazol; zwiększenie przeżycia wykazano zarówno wtedy, kiedy analiza objęła wszystkie przyczyny śmierci ($P=0,0354$), jak i w przypadku zgonów związanych z IFI ($P=0,0209$).

W badaniu 316 ogólna śmiertelność była podobna (POS, 25%; FLU, 28%); jednakże odsetek zgonów związanych z IFI był istotnie mniejszy 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 pozakonazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

Ocena badania EKG

Przed podaniem i w czasie stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę z bogatotłuszczowym posiłkiem) u 173 zdrowych ochotników (mężczyzn i kobiet) w wieku od 18 do 85 lat 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 produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zaobserwowano związek między proporcją całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy i MIC (AUC/MIC), a wynikiem leczenia. Wskaźnik krytyczny dla pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosił ~ 200. Szczególnie istotne jest uzyskanie maksymalnego stężenia produktu leczniczego w osoczu u pacjentów zakażonych gatunkami z rodzaju *Aspergillus* (patrz punkty 4.2 i 5.2, dotyczące zalecanych schematów leczenia).

Wchłanianie

Mediana wartości T_{max} dla wchłaniania pozakonazolu w postaci tabletki wynosi od 4 do 5 godzin, a farmakokinetyka produktu leczniczego po podaniu w dawce jednorazowej i w dawkach wielokrotnych wynoszących nie więcej niż 300 mg jest proporcjonalna do dawki.

U zdrowych ochotników po podaniu pozakonazolu w tabletkach w dawce jednorazowej wynoszącej 300 mg po posiłku bogatym w tłuszcze wartości AUC_{0-72} godziny i C_{max} były wyższe niż po podaniu produktu leczniczego na czczo (odpowiednio 51% i 16% dla wartości 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 osocze po zastosowaniu pozakonazolu w tabletkach mogą zwiększać się w czasie. Powód zależności czasowej nie jest do końca poznany.

Dystrybucja

Po podaniu tabletki pozakonazolu średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 394 L (42%). W badaniach prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wartość ta wahała się w zakresie od 294 do 583 L.

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

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 znikomą ilość. Metabolity wydalone z

moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

Eliminacja

Po podaniu pozakonazolu w tabletkach, produkt leczniczy jest powoli wydalany z organizmu, przy czym średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 29 godzin (zakres od 26 do 31 godzin), a średni klirens waha się w zakresie od 7,5 do 11 L/h. Po podaniu radioizotopu ^{14}C -pozakonazolu, aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77% dawki znakowanej radioizotopem), z czego większość stanowił niezmieniony związek (66% dawki znakowanej radioizotopem). Klirens nerkowy jest mniej znaczącą drogą eliminacji produktu leczniczego z organizmu, przy czym z moczem wydalone jest 14% dawki znakowanej radioizotopem ($< 0,2\%$ dawki znakowanej radioizotopem stanowi związek macierzysty). Stężenie osoczowe stanu stacjonarnego osiągane jest w okresie do 6 dni w przypadku stosowania dawki wynoszącej 300 mg (raz na dobę, po podaniu dawki wysycającej dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia).

Farmakokinetyka w szczególnych 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; 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)

Z analizy populacyjnej 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 (w wieku < 18 lat)

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

U dzieci i młodzieży przeprowadzono ocenę farmakokinetyki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Po podaniu dawki wynoszącej 800 mg pozakonazolu na dobę w postaci zawiesiny doustnej w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najmniejsze stężenie produktu leczniczego w osoczu u 12 pacjentów w wieku 8-17 lat (776 ng/mL) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku 18-64 lat (817 ng/mL). Nie ma danych farmakokinetycznych u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Podobnie, w badaniach profilaktyki u 10 młodocianych pacjentów (w wieku 13-17 lat) średnie stężenie pozakonazolu oznaczane w stanie stacjonarnym (C_{av}) było podobne do C_{av} u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat).

Płeć

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Osoby 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 porównywalna 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

Ilość danych dotyczących stosowania pozakonazolu w tabletkach u osób różnych ras jest niewystarczająca.

U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie AUC i C_{max} (16%) pozakonazolu w zawieszynie doustnej, w porównaniu z osobami rasy białej. Profil bezpieczeństwa stosowania był jednak zbliżony w przypadku obu badanych grup.

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 C_{av} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{av} ulega zwiększeniu o 19%.

Sugeruje się zatem, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ($n = 18$, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/min/1,73 m²) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, 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 była w dużym stopniu zróżnicowana [$> 96\%$ CV (współczynnik wariancji)], w porównaniu z pozostałymi grupami osób z niewydolnością nerek [$< 40\%$ CV]. Jednak ze względu na to, że pozakonazol jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, ciężkie zaburzenie czynności nerek prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu, dlatego modyfikacja dawki nie jest zalecana. Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu w czasie hemodializy.

Podobne zalecenia odnoszą się do pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg pozakonazolu w zawieszynie doustnej u pacjentów z łagodnymi (grupa A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (grupa B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi (grupa C w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (sześciu pacjentów w każdej grupie), średnia wartość AUC była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiedniej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego produktu leczniczego i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej

AUC. Okres półtrwania produktu leczniczego ($t_{1/2}$) był wydłużony z około 27 godzin do 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnych do ciężkich, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu krwi.

Podobne zalecenia stosuje się w przypadku pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych 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 produktu leczniczego przez ≥ 3 miesiące u psów, dla ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących produkt leczniczy przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla stężeń większych 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 świadczyć o możliwości wystąpienia zmian czynnościowych u ludzi.

W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podania produktu leczniczego małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla stężeń 8,5 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania produktu leczniczego szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 2,1 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla ekspozycji ogólnoustrojowej 2,1 i 8,5 razy większego od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Wykonano badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję, rozwój okołoporodowy i poporodowy u szczurów. Wykazano przypadki odchylenia od normy w budowie układu kostnego i wad rozwojowych, dystocji, wydłużenia czasu trwania porodu, zmniejszenia średniej liczebności miotu i zmniejszenia żywotności, dla stężeń mniejszych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne dla stężeń większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Podobnie, jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych produktów leczniczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem produktu leczniczego na steroidogenezę. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono genotoksycznego wpływu pozakonazolu. Badania działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Hypromelozy octanu bursztynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany) (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki dojelitowe pakowane są w blister z folii PVC/PCTFE/Aluminium, w blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium lub w blister z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Tabletki pakowane są w blistry zawierające 24, 48 lub 96 tabletek oraz perforowane blistry jednodawkowe zawierające 24 x 1, 48 x 1 lub 96 x 1 tabletkę, w tekturowych pudełkach.

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

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO