

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole Abdi 100 mg tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

Substancje pomocnicze o znanym oddziaływaniu:

Laktoza jednowodna 80,0 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa (tabletki)

Powlekane, dwuwypukłe, żółte tabletki w kształcie kapsułki o długości około 19,9 mm z wytłoczonym oznaczeniem „P100” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Posaconazole Abdi 100 mg tabletki dojelitowe jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 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 grzybniaki odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydioidomikoza 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.

Posaconazole Abdi 100 mg tabletki dojelitowe jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- 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 leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Informacje dotyczące stosowania produktu w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego Posaconazole Abdi zawiesina doustna.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### **Brak zamienności między produktem leczniczym Posaconazole Abdi w postaci tabletek, a produktem leczniczym Posaconazole Abdi w postaci zawiesiny doustnej**

Tabletek i zawiesiny doustnej nie należy stosować zamiennie ze względu na różnice w częstotliwości dawkowania tych dwóch postaci produktu leczniczego, stosowaniu z jedzeniem oraz osiąganego stężenia produktu leczniczego w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci produktu leczniczego.

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

#### Dawkowanie

Posakonazole Abdi dostępny jest także w postaci zawiesiny doustnej o stężeniu 40 mg/ml i w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg. W celu uzyskania optymalnego stężenia osocznego lepiej jest zastosować Posaconazole Abdi w tabletkach, który na ogół zapewnia wyższe stężenie leku w osoczu niż Posaconazole Abdi w postaci zawiesiny doustnej.

Zalecane dawki podano w Tabeli 1.

**Tabela 1. Zalecane dawkowanie w zależności od wskazania**

<b>Wskazanie</b>	<b>Dawka i czas trwania leczenia (Patrz punkt 5.2)</b>
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/Pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	Dawka wysycająca 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 wysycająca 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 ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu Posaconazole Abdi należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów przekroczy 500 komórek w mm <sup>3</sup> .

#### Specjalne 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 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 stosowania produktu leczniczego Posaconazole Abdi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie ma dostępnych danych dotyczących produktu w postaci tabletek.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Posaconazole Abdi 100 mg tabletki dojelitowe może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od nich (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgniatć, 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 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 częstoskurczu komorowego 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).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Nadwrażliwość

Brak informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Posaconazole Abdi osobom 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 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

Badania czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania produktu Posaconazole Abdi 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 produktem Posaconazole Abdi 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 Abdi nie wolno stosować z innymi lekami, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstę QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Posaconazole Abdi 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 odstę 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).

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, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

#### Stężenie w osoczu

Stężenia pozakonazolu w osoczu są zazwyczaj wyższe po przyjęciu pozakonazolu w tabletkach niż po przyjęciu pozakonazolu w zawieszynie doustnej. U niektórych pacjentów stężenia osoczowe po zastosowaniu pozakonazolu w tabletkach mogą zwiększać się w czasie (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące bezpieczeństwa ze względu na wyższe poziomy stężenia w osoczu wynikające z zastosowania pozakonazolu w tabletkach są obecnie ograniczone.

### 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 przełamania.

### Laktoza:

Produkt leczniczy Posaconazole Abdi 100 mg, tabletki dojelitowe zawiera 80,0 mg granulatu laktozy (laktozy jednowodnej suszonej rozpyłowo) na jedną tabletkę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami powodującymi nietolerancję galaktozy, całkowity niedobór laktazy lub złe wchłanianie glukozy nie powinni przyjmować tego leku.

### Sód:

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, czyli zasadniczo jest „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych leków 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 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 zmniejszyły 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 zmniejszyły 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 leków, 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 zmniejszyły 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.

### *Antagoniści receptora H2 i inhibitory pompy protonowej*

Nie obserwowano znaczących klinicznie następstw w przypadku stosowania pozakonazolu w tabletkach jednocześnie z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptora H2 i inhibitorami pompy protonowej. Nie jest konieczna modyfikacja dawki pozakonazolu w tabletkach w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptora H2 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 dożylnie. 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 leków 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 zmienne 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 leku 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 leku, 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 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 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 terapii atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie poziomów bilirubiny w osoczu.

Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie 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) 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 benzodiazepinami, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam), należy rozważyć dostosowanie 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 częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności, związanych z lekami blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki leków 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.

#### 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 metodę antykoncepcji 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. Podczas leczenia pozakonazolem należy przerwać karmienie piersią.

### Płodność

Pozakonazol podawany w dawkach wynoszących nie więcej niż 180 mg/kg (powodujących 3,4-krotnie przekroczenie stężenia osocznego w stanie stacjonarnym osiąganego po podaniu pacjentom tabletki w dawce wynoszącej 300 mg) nie wpływał na płodność samców szczura, a podawany w dawkach wynoszących nie więcej niż 45 mg/kg (powodujących 2,6-krotnie przekroczenie stężenia osocznego w stanie stacjonarnym osiąganego po podaniu pacjentom tabletki w dawce wynoszącej 300 mg) na płodność samic szczura. Brak jest doświadczeń klinicznych związanych 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**

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą głównie z badań, w których stosowano zawiesinę doustną.

Wpływ produktu leczniczego w postaci tabletek badano tylko u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym oraz u osób po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku z chorobą „przeszczep przeciwko gospodarzowi” lub u osób, u których istnieje ryzyko wystąpienia tej choroby. Maksymalny czas stosowania tabletek był krótszy niż czas przyjmowania zawiesiny doustnej. Stężenie osoczone po podaniu produktu leczniczego w tabletkach było wyższe niż stężenie obserwowane w przypadku przyjmowania zawiesiny doustnej. Nie można wykluczyć częstszego występowania działań niepożądanych.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

#### *Pozakonazol w postaci tabletek*

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, choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” oraz po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku. 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 zawiesiny doustnej*

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniano u ponad 2400 osób chorych 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 podwyższone stężenie bilirubiny.

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniano u 336 chorych i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych. Profil bezpieczeństwa tabletek był zbliżony do profilu zawiesiny doustnej.

#### 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 przedstawiono według układów oraz częstości występowania\*

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często:	neutropenia
Niezbyt często:	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony
Rzadko:	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często:	reakcja alergiczna
Rzadko:	reakcja nadwrażliwości
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko:	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi pseudoaldosteronizm
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często:	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt często:	hiperglikemia, hipoglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często:	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu
Rzadko:	zaburzenia psychotyczne, depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku
Niezbyt często:	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenie, afazja, bezsenność
Rzadko:	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często:	nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku
Rzadko:	podwójne widzenie, mroczki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Rzadko:	uszkodzenie słuchu

<b>Zaburzenia serca</b> Niezbyt często:  Rzadko:	zespół wydłużonego QT <sup>§</sup> , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym <sup>§</sup> , kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe nadkomorowe skurcze, tachykardia <i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Często: Niezbyt często: Rzadko:	nadciśnienie tętnicze niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> Niezbyt często:  Rzadko:	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> Bardzo często: Często:  Niezbyt często:  Rzadko:	nudności wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zaparcie, 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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> Często:  Niezbyt 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, żółtaczka, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> Często: Niezbyt często:  Rzadko:	wysypka, świąd owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> Niezbyt często:	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> Niezbyt często:  Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b> Niezbyt często: Rzadko:	zaburzenia miesiączki ból piersi

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często:	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia
Niezbyt często:	obrzęki, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na lek, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych
Rzadko:	obrzęk języka, obrzęk twarzy
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Niezbyt często:	zmiany stężeń innych leków, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej

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

§ Patrz punkt 4.4.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Podczas obserwacji prowadzonej po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej zgłoszono śmiertelny przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby (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

Departament 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

[Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.](#)

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak jest doświadczeń związanych z przedawkowaniem pozakonazolu w tabletkach.

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 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, kod ATC: J02AC04.

#### Mechanizm działania

Pozakonazol jest inhibitorem 14 $\alpha$ -demetylasy 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.

## 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*: 0,25 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 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  $\leq$  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

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 danych z badania pomostowego pozakonazolu w tabletkach

Badanie 5615 było nieporównawczym, wielośrodkowym 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 do oceny PK pobrano w pierwszym dniu leczenia oraz w stanie stacjonarnym w ósmym dniu leczenia od wszystkich osób uczestniczących w części 1 i podgrupy osób uczestniczących 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 osób przyjmujących dawkę 300 mg. Na podstawie analizy PK u pacjentów, u których wyliczono wartość  $C_{av}$ , stwierdzono, że u 81% osób leczonych dawką wynoszącą 300 mg raz na dobę osiągnięto przewidywane średnie stężenie stanu stacjonarnego wynoszące 500–2500 ng/ml. U jednej osoby (<1%) przewidywane średnie stężenie nie osiągnęło wartości 500 ng/ml, a u 19% przewidywane średnie stężenie przekroczyło 2500 ng/ml. Przewidywane średnie stężenie stanu stacjonarnego wyniosło przeciętnie 1970 ng/ml.

Tabela 3 zawiera porównanie wartości średniego stężenia ( $C_{av}$ ) po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej w dawkach terapeutycznych przedstawione jako analizę kwartylową. Poziom ekspozycji (średnie stężenie) jest na ogół wyższy po podaniu pozakonazolu w tabletkach niż po podaniu zawiesiny doustnej, ale częściowo się pokrywa.

**Tabela 3.** Analiza kwartylowa wartości  $C_{av}$  po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów uczestniczących w badaniach kluczowych

	<b>Pozakonazol w tabletkach</b>	<b>Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej</b>		
	<b>Profilaktyka w ostrej białaczce szpikowej i po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku Badanie 5615</b>	<b>Profilaktyka choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” Badanie 316</b>	<b>Profilaktyka neutropenii Badanie 1899</b>	<b>Leczenie – inwazyjna aspergiloza Badanie 0041</b>
	<b>300 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 300 mg dwa razy na dobę)*</b>	<b>200 mg trzy razy na dobę</b>	<b>200 mg trzy razy na dobę</b>	<b>200 mg cztery razy na dobę (u pacjentów hospitalizowanych), a następnie 400 mg dwa razy na dobę</b>
<b>Kwartyl</b>	<b>Zakres wartości <math>pC_{av}</math> (ng/ml)</b>	<b>Zakres wartości <math>C_{av}</math> (ng/ml)</b>	<b>Zakres wartości <math>C_{av}</math> (ng/ml)</b>	<b>Zakres wartości <math>C_{av}</math> (ng/ml)</b>
<b>Q1</b>	442 – 1,223	22 – 557	90 – 322	55 – 277
<b>Q2</b>	1,240 – 1,710	557 – 915	322 – 490	290 – 544
<b>Q3</b>	1,719 – 2,291	915 – 1,563	490 – 734	550 – 861
<b>Q4</b>	2,304 – 9,523	1,563 – 3,650	734 – 2,200	877 – 2,010
pCav: przewidywana wartość $C_{av}$				

Cav = średnie stężenie oznaczane w stanie stacjonarnym

\*20 pacjentów przyjmowało dawkę wynoszącą 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 (ang. salvage therapy trial) (Badanie 0041) oceniano stosowany pozakonazol w zawieszynie doustnej w dawce podzielonej 800 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać leku) lub itrakonazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych leków. 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 4. 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 4.** 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%)
<b>Powodzenie leczenia w zależności od rodzaju drobnoustrojów</b>		
Wszystkie przypadki potwierdzone w badaniach mykologicznych <i>Aspergillus</i> spp. <sup>2</sup>	34/76 (45%)	19/74 (26%)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41%)	12/34 (35%)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53%)	3/16 (19%)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29%)	2/13 (15%)
<i>A. niger</i>	3/5 (60%)	2/7 (29%)

<sup>2</sup> W tym mniej znane lub 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 (ang. graft-versus-host disease - 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 5 i Tabela 6, 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 5.** Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Kontrola <sup>a</sup>	Wartość P
<b>Liczba (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną IFI</b>			
<b>W okresie leczenia<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
<b>W zdefiniowanym czasie<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = 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 momentu 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

**Tabela 6.** Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej	Kontrola <sup>a</sup>
<b>Odsetek (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną aspergillozą</b>		
<b>W okresie leczenia<sup>b</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)
<b>W zdefiniowanym czasie<sup>c</sup></b>		
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol. a:

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

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

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem pozakonazolu w tabletkach u dzieci i młodzieży.

W badaniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, szesnastu pacjentów w wieku 8–17 lat leczono pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce wynoszącej 800 mg/dobę. Na podstawie dostępnych danych dotyczących tych 16 pacjentów pediatrycznych wydaje się, że profil bezpieczeństwa stosowania jest podobny do występującego u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

Ponadto, dwunastu pacjentów w wieku 13–17 lat otrzymywało pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce wynoszącej 600 mg/dobę w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (Badania 316 i 1899). Profil bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów w wieku  $< 18$  lat wydaje się podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u dorosłych. Na podstawie danych farmakokinetycznych u 10 pacjentów pediatrycznych wydaje się, że profil farmakokinetyczny jest podobny do obserwowanego u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### 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 leku.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Zależności farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne

Zaobserwowano związek między proporcją całkowitej ekspozycji na lek i MIC (AUC/MIC), a wynikiem leczenia. Wskaźnik krytyczny (ang. critical ratio) dla pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosił  $\sim 200$ . Szczególnie istotne jest uzyskanie maksymalnego stężenia leku w osoczu u pacjentów zakażonych gatunkami z rodzaju *Aspergillus* (patrz punkty 4.2 i 5.2, dotyczące zalecanych schematów leczenia i wpływu pokarmów na wchłanianie leku).

### Wchłanianie

Mediana wartości  $T_{max}$  dla wchłaniania pozakonazolu w tabletkach wynosi 4 do 5 godzin, a farmakokinetyka leku 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  $AUC_{0-72 \text{ hours}}$  i  $C_{max}$  były wyższe niż po podaniu leku na czczo (odpowiednio 51% i 16% dla wartości  $AUC_{0-72 \text{ hours}}$  i  $C_{max}$ ).

mg mg mg

U niektórych pacjentów stężenia osoczowe po zastosowaniu pozakonazolu w tabletkach mogą zwiększać się w czasie. Powód zależności czasowej nie jest do końca zrozumiany.

### 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 lek 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 pozorny waha się w zakresie od 7,5 do 11 l/h. Po podaniu radioizotopu  $^{14}\text{C}$ -pozakonazolu większość radioaktywności promieniotwórczej stwierdza się w kale (77% dawki znakowanej radioizotopem), przy czym główną część stanowi związek macierzysty (66% dawki znakowanej radioizotopem). Klirens nerkowy jest mniej znaczącą drogą eliminacji leku z organizmu, przy czym z moczem wydalane jest 14% dawki znakowanej radioizotopem (<0,2% dawki znakowanej stanowi związek macierzysty). Stężenie osoczowe stanu stacjonarnego osiągnęte 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 populacjach pacjentów

#### *Dzieci (w wieku < 18 lat)*

Nie ma doświadczenia związanego ze stosowaniem pozakonazolu w postaci tabletek u dzieci i młodzieży.

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 leku 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 ( $\geq 18$  lat).

#### *Płeć*

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest podobna u mężczyzn i kobiet.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest porównywalna u osób młodych i osób w podeszłym wieku. Nie obserwowano różnic bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych osób; dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *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 był jednak zbliżony w przypadku obu badanych grup.

#### *Masa ciała*

Dane z modeli farmakokinetycznych w przypadku pozakonazolu w postaci tabletek wskazują na to, że poziom ekspozycji ogólnoustrojowej na pozakonazol może być niższy u osób o masie ciała większej niż 120 kg. Sugeruje się zatem, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych mimo stosowanego leczenia.

Pacjenci, a w szczególności pacjenci po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, o małej masie ciała (<60 kg) mogą częściej doświadczać większych stężeń pozakonazolu w osoczu i powinni być szczególnie monitorowani w celu wykrycia wystąpienia działań niepożądanych.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ( $n=18$ ,  $Clcr \geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 ( $n=6$ ,  $Clcr < 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 ustroju w czasie hemodializy. Podobnie jest w przypadku pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w zawiesinie 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 leku i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania 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 łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku 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 leków przeciwwgrzybiczych 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 3 miesiące lub więcej u psów, dla stężeń leku mniejszych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małą, otrzymujących lek przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małą 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 leku małąm, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla maksymalnych stężeń w osoczu 8,5 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania 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 osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małą, 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, 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 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.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Hypromelozy octanobursztynian

Hypromeloza

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kroskarmeloza sodowa

Laktoza jednowodna, suszona rozpyłowo

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Magnezu stearynian

#### Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogoł 4000

Talk

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 Posaconazole Abdi 100 mg są pakowane w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Tabletki dojelitowe Posaconazole Abdi 100 mg są dostępne w opakowaniach zawierających po 24 lub

96 tabletek.

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**

Abdi Farma, Unipessoal Lda  
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões  
Edifício D. Pedro I  
2770-071 Paço de Arcos  
Portugalia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25532

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-09-05

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

19.07.2020