

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole Alvogen, 100 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu (*Posaconazolium*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa

Pokryta żółtą powłoką tabletki w kształcie kapsułki o długości około 17,5 mm i szerokości 6,7 mm, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100P”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Posaconazole Alvogen tabletki dojelitowe jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 5.1):

- Inwazyjna aspergiloza

Produkt leczniczy Posaconazole Alvogen tabletki dojelitowe jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz u dorosłych (patrz punkty 4.2 oraz 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 grzybniak 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.

Produkt Posaconazole Alvogen tabletki dojelitowe jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów: dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dorosłych (patrz punkty 4.2 oraz 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 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 pozakonazolu w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Brak zamienności między z pozakonazolem w postaci tabletek, a z pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej.

Tabletek nie należy stosować zamiennie z zawiesiną doustną 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.

Dawkowanie

Pozakonazol 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 oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 300 mg. Pozakonazol w postaci tabletek, który na ogół zapewnia wyższe stężenie leku w osoczu niż pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej zarówno na czczo, jak i po posiłku. W związku z tym, w celu uzyskania optymalnego stężenia osoczkowego lepiej jest zastosować tabletki

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

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

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

| Wskazanie | Dawka i czas trwania leczenia (Patrz punkt 5.2) |
|---|---|
| Leczenie inwazyjnej aspergilozy (tylko dla dorosłych) | Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg) raz na dobę. Każdą dawkę w tabletkach można przyjmować niezależnie od posiłków. Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni. Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne. |
| Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/Pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu | Dawka 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 pozakonazolu należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów 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 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 pozakonazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Dane kliniczne nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki dojelitowe mogą być przyjmowane podczas posiłków lub niezależnie od nich (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgniatać, 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).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Brak informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwgrzybiczymi 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) klinicznie jawne zapalenie wątroby). 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 pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani w celu wykrycia, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczenia 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 lekami, 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 leków, 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.

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

Interakcje z innymi lekami

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 metabolizowane przez CYP3A4

Ze względu na ryzyko przedłużającej się sedacji i możliwej depresji oddechowej jednoczesne stosowanie pozakonazolu z którymkolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. z midazolamem, triazolamem, alprazolamem) powinno być rozważane tylko wówczas, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy wówczas 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. TLS, tumour lysis syndrome) i neutropenii (patrz punkty 4.3 i 4.5). Szczegółowe zalecenia podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

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

Stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, 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).

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 związanych z przełamaniem odporności.

Produkt leczniczy Posaconazole Alvogen zawiera sód

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza, że produkt leczniczy jest praktycznie pozbawiony 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 ryfabutyiny 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%. Nie jest znany wpływ pozakonazolu na stężenie fosamprenawiru podczas stosowania fosamprenawiru z rytonawirem.

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 H_2 i inhibitory pompy protonowej

Nie obserwowano znaczących klinicznie następstw w przypadku stosowania pozakonazolu w tabletkach jednocześnie z lekami zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej. Nie jest konieczna modyfikacja dawki pozakonazolu w tabletkach w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z lekami 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 opisane poniżej działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam. 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 mniejszy 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 w osoczu alkaloidów sporyszu (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 rabdomiolizy (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 leków przeciwgrzybiczych należących do pochodnych azoli, 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 stężeń 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 leków blokujących kanały wapniowe z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności. 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 sulfonilomocznika

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

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

ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4,

może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć stosowną modyfikację dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnego dnia po leczeniu.

Wenetoklaks

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Pozakonazol w postaci tabletek

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 104 zdrowych ochotników i 230 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego profilaktyki przeciwgrzybiczej. Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i pozakonazolu w postaci tabletek oceniono u 288 pacjentów włączonych do badania klinicznego dotyczącego leczenia inwazyjnej aspergilozy, z których 161 pacjentów otrzymywało koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, a 127 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy w postaci tabletek.

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.

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 koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oceniono również w kontrolowanym badaniu dotyczącym leczenia inwazyjnej aspergilozy. Maksymalny czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy był podobny do badanego w przypadku stosowania zawiesiny doustnej w leczeniu ratunkowym i był dłuższy niż w przypadku profilaktycznego stosowania tabletek lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono według układów oraz częstości występowania*

| | |
|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często: Niezbyt często: Rzadko: | neutropenia trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, imfadenopatia, zawał śledziony zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki |
| Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często: Rzadko: | reakcja alergiczna reakcja nadwrażliwości |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia endokrynologiczne Rzadko: | niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi pseudoaldosteronizm |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często: Niezbyt często: | zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia hiperglikemia, hipoglikemia |
| Zaburzenia psychiczne Niezbyt często: Rzadko: | nietypowe sny, stan splątania, zaburzenia snu zaburzenia psychiatryczne, depresja |
| Zaburzenia układu nerwowego Często: Niezbyt często: Rzadko: | parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenie, afazja, bezsenność udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie |
| Zaburzenia oka Niezbyt często: Rzadko: | nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku podwójne widzenie, mroczki |
| Zaburzenia ucha i błędnika Rzadko: | uszkodzenie słuchu |
| Zaburzenia serca Niezbyt często: Rzadko: | zespół wydłużonego QT ^s , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym ^s , 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 |
| Zaburzenia naczyniowe Często: Niezbyt często: Rzadko: | nadciśnienie tętnicze niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyt często: Rzadko: | kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłylenie oddechu nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit 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-przetykowa, obrzęk jamy ustnej krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit |

| | |
|--|--|
| <p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p>Często:</p> <p>Niezbyt często:</p> <p>Rzadko:</p> | <p>wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)</p> <p>uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczką, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby</p> <p>niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk</p> |
| <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p> <p>Często:</p> <p>Niezbyt często:</p> <p>Rzadko:</p> | <p>wysypka, świąd</p> <p>owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny</p> <p>zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa</p> |
| <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</p> <p>Niezbyt często:</p> | <p>ból grzbietu, ból karku, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn</p> |
| <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</p> <p>Niezbyt często:</p> <p>Rzadko:</p> | <p>ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</p> <p>nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek</p> |
| <p>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</p> <p>Niezbyt często:</p> <p>Rzadko:</p> | <p>zaburzenia miesiączki</p> <p>ból piersi</p> |
| <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p>Często:</p> <p>Niezbyt często:</p> <p>Rzadko:</p> | <p>podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia</p> <p>obrzęki, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na lek, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych</p> <p>obrzęk języka, obrzęk twarzy</p> |
| <p>Badania diagnostyczne</p> <p>Niezbyt często:</p> | <p>zmiany stężeń innych leków, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej</p> |

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

§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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 triazolowe, kod ATC: J02A C04.

Mechanizm działania

Pozakonazol jest inhibitorem 14a-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.

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

Oporność

W warunkach klinicznych izolowano szczepy o 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

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 <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 lekami przeciwgrzybiczymi

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

Doświadczenie kliniczne

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie-69) z udziałem 575 pacjentów z potwierdzonymi, prawdopodobnymi lub możliwymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi według kryteriów EORTC/MSG. Pacjenci byli leczeni pozakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Pacjenci z grupy porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 67 dni (pozakonazol) i 64 dni (worykonazol).

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, intent-to-treat) (złożonej ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego) 288 pacjentów otrzymywało pozakonazol, a 287 pacjentów otrzymywało worykonazol. Populacja wszystkich pacjentów ujętych w analizie statystycznej (ang. FAS, full analysis set population) jest podzbiorem wszystkich pacjentów w populacji ITT, którzy w drodze niezależnego orzekania zostali zaklasyfikowani jako pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą: 163

pacjentów do grupy leczonej pozakonazolem i 171 pacjentów do grupy leczonej worykonazolem. Śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz globalną odpowiedź kliniczną na leczenie w tych dwóch populacjach pacjentów przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

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

| 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 ITT | 288 | 81 (28,1) | 287 | 88 (30,7) | -2,5% (-9,9; 4,9) |
| Śmiertelność w dniu 42. w populacji FAS | 163 | 31 (19,0) | 171 | 32 (18,7) | 0,3% (-8,2; 8,8) |
| Śmiertelność w dniu 84. w populacji FAS | 163 | 56 (34,4) | 171 | 53 (31,0) | 3,1% (-6,9; 13,1) |

* Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinenena i Nurminena ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochran-Mantela-Haenszela.

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

| 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 Miettinenena i Nurminena ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochran-Mantela-Haenszela.

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 (Cav) dla 186 osób przyjmujących dawkę 300 mg. Na podstawie analizy PK u pacjentów, u których wyliczono wartość Cav, 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 5 pokazuje porównanie wartości średniego stężenia (Cav) po podaniu pozakonazolu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej w dawkach terapeutycznych przedstawione w formie analizy kwartylowej. Poziom ekspozycji (średnie stężenie) jest na ogół wyższy po podaniu pozakonazolu w tabletkach niż po podaniu zawiesiny doustnej, ale częściowo się pokrywa.

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

| | Pozakonazol w tabletkach | Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej | | |
|---|---|---|--|--|
| | Profilaktyka w ostrej białaczce szpikowej i po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych szpiku Badanie 5615 | Profilaktyka choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” Badanie 316 | Profilaktyka neutropenii Badanie 1899 | Leczenie - inwazyjna aspergiloza Badanie 0041 |
| | 300 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 300 mg dwa razy na dobę)* | 200 mg trzy razy na dobę | 200 mg trzy razy na dobę | 200 mg cztery razy na dobę (u pacjentów hospitalizowanych), a następnie 400 mg dwa razy na dobę |
| Kwartyl | Zakres wartości pCav (ng/ml) | Zakres wartości Cav (ng/ml) | Zakres wartości Cav (ng/ml) | Zakres wartości Cav (ng/ml) |
| Q1 | 442-1223 | 22-557 | 90-322 | 55-277 |
| Q2 | 1240-1710 | 557-915 | 322-490 | 290-544 |
| Q3 | 1719-2291 | 915-1563 | 490-734 | 550-861 |
| Q4 | 2304-9523 | 1563-3650 | 734-2200 | 877-2010 |
| pCav: przewidywana wartość Cav Cav = średnie stężenie 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

Stosowany doustnie pozakonazol w postaci zawiesiny w dawce podzielonej 800 mg/dobę oceniano 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 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 zewnętrzna |
|---|--|----------------------------|
| Odpowiedź na leczenie ogółem | 45/107 (42%) | 22/86 (26%) |
| Powodzenie leczenia w zależności od rodzaju drobnoustrojów Wszystkie przypadki potwierdzone w badaniach mykologicznych <i>Aspergillus</i> spp. ¹ | | |
| | 34/76 (45%) | 19/74 (26%) |
| <i>A. fumigatus</i> | 12/29 (41%) | 12/34 (35%) |
| <i>A. flavus</i> | 10/19 (53%) | 3/16 (19%) |
| <i>A. terreus</i> | 4/14 (29%) | 2/13 (15%) |
| <i>A. niger</i> | 3/5 (60%) | 2/7 (29%) |

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 itrakonazol, 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, IFI) (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

¹ W tym mniej znane lub nieznanne gatunki

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 związanym z przełamaniem odporności 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* związanych z przełamaniem odporności.

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 = itraconazol; POS = pozakonazol.

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

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

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

W badaniu 1899 obserwowano istotne zmniejszenie śmiertelności ogólnej na korzyść pozakonazolu [POS 49/304 (16%) w porównaniu z 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 związane ze stosowaniem pozakonazolu w tabletkach 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 koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Stosowanie pozakonazolu w tych grupach wiekowych potwierdzono na podstawie danych z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań pozakonazolu prowadzonych z udziałem dorosłych oraz danych dotyczących farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania z badań prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych ze stosowaniem pozakonazolu u dzieci i młodzieży w badaniach prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

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

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 85lat 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 ~ 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).

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}). Na podstawie populacyjnego 41 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. Przyczyna zależności czasowej nie jest do końca zrozumiana.

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. Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe pozakonazolu, 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 pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, 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}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 wydalone jest 14% dawki znakowanej radioizotopem (<0,2% dawki znakowanej stanowi związek macierzysty). Stężenie osocze stanu stacjonarnego osiągnięte 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

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 | 1550 (874; 2690) | 1330 (667; 2400) |
| | Leczenie inwazyjnej | 1780 | 1490 |

| | | | |
|--|---------------------------------|----------------------|---------------------|
| | aspergilozy | (879; 3540) | (663; 3230) |
| Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji | Profilaktyka | 1890 (1100; 3150) | 1500 (745; 2660) |
| | Leczenie inwazyjnej aspergilozy | 2240 (1230; 4160) | 1780 (874; 3620) |

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

Dzieci (w wieku < 18 lat)

Doświadczenie związane ze stosowaniem pozakonazolu w tabletkach u dzieci i młodzieży jest ograniczone (n=3).

U dzieci i młodzieży przeprowadzono ocenę farmakokinetyki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Po podaniu 800 mg pozakonazolu w zawiesinie doustnej na dobę w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najmniejsze stężenie leku w osoczu u 12 pacjentów między 8 a 17 rokiem życia (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat (817 ng/ml). Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów poniżej 8. roku życia. Podobnie, w badaniu profilaktyki u 10 młodocianych (od 13 do 17 lat) średnia średniego stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym (C_{av}) była podobna do C_{av} u dorosłych (> 18 lat).

Płeć

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano różnic bezpieczeństwa 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.

Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest 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

Dane dotyczące stosowania pozakonazolu w tabletkach u osób różnych ras są niewystarczające.

U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie AUC i C_{max} (16%) pozakonazolu w zawiesinie doustnej, w porównaniu z osobami rasy białej. Profil bezpieczeństwa 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 mimo stosowanego leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ($n=18$, $Cl_{cr} > 20$ 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 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 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 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 zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnych do ciężkich, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu krwi.

Podobne zalecenia stosuje się w przypadku pozakonazolu w postaci tabletek; 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 przeciwgrzybiczych z grupy azoli, stwierdzono hamujący wpływ na syntezę hormonów steroidowych. Hamujący wpływ na czynność nadnerczy obserwowano w badaniach toksyczności u szczurów i psów dla stężeń równych lub większych od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Podczas stosowania leku przez co najmniej 3 miesiące u psów, dla stężeń leku mniejszych od stężeń osiąganých w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla stężeń większych od osiąganých 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 małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla maksymalnych stężeń w osoczu stanowiących 8,5-krotność stężeń osiąganých podczas stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania leku szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 2,2 razy większych od stężeń osiąganých w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla stężenia odpowiednio 2,2 i 8,9 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 i wad rozwojowych układu kostnego, dystocji, wydłużenia czasu trwania ciąży, 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 leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) (typ B)

Trietylu cytrynian

Ksylitol

Hydroksypropyloceluloza

Propylu galusan

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumaran

Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Posaconazole Alvogen, 100 mg, tabletki dojelitowe, pakowany jest w blistry z folii Aluminium/Aluminium po 24 lub 96 tabletek dojelitowych oraz po 24 x 1 lub 96 x 1 tabletek w blistry jednodawkowe, w tekturowym pudełku.

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PCTFE/Aluminium po 24 lub 96 tabletek dojelitowych oraz po 24 x 1 lub 96 x 1 tabletek w blistry jednodawkowe, w tekturowym pudełku.

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium po 24 lub 96 tabletek dojelitowych oraz po 24 x 1 lub 96 x 1 tabletek, w blistry jednodawkowe w tekturowym pudełku.

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu, zawierające 60 tabletek dojelitowych, w tekturowym pudełku.

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

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD
86A, Bulgaria blvd., floor 1
1680 Sofia
Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25721

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

27.01.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2022