CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole Glenmark, 40 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera około 0,422 g glukozy w 1 ml zawiesiny.
Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu benzoesanu w 5 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała do żółtawej zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 5.1):

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itrakonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybniak oporne na itrakonazol lub w przypadku nietolerancji itrakonazolu przez pacjenta;
- kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itrakonazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.

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

Produkt leczniczy Posaconazole Glenmark, zawiesina doustna jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myelogenous leukaemia, 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Brak możliwości zamiennego stosowania pozakonazolu w różnych postaciach farmaceutycznych

Zawiesiny doustnej nie należy stosować zamiennie ze względu na różnice w częstości dawkowania, stosowaniu z jedzeniem oraz osiąganego stężenia leku w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci farmaceutycznej.

Pozakonazol w postaci tabletek na ogół zapewnia wyższe stężenie produktu leczniczego w osoczu niż pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej zarówno na czczo, jak i po posiłku. W celu uzyskania optymalnego stężenia osoczowego lepiej jest zastosować pozakonazol w postaci tabletek niż w postaci zawiesiny doustnej.

Dawkowanie
Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej jest wskazany wyłącznie u osób dorosłych. Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dorosłych

Wskazanie	**Dawka i czas trwania leczenia** (Patrz punkt 5.2)
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	200 mg (5 ml) cztery razy na dobę. Pacjentom, którzy mogą tolerować posiłki lub produkty odżywcze, można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub produktu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
Kandydoza jamy ustnej i gardła	Dawka nasycająca to 200 mg (5 ml) podawane raz na dobę w ciągu 1. doby, a następnie 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej ekspozycji, każdą dawkę produktu leczniczego, każdą dawkę należy podawać podczas posiłku lub zaraz po spożyciu posiłku, albo po podaniu produktu odżywczego u pacjentów, którzy nie tolerują standardowych pokarmów.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej ekspozycji, każdą dawkę produktu leczniczego należy podawać podczas posiłku lub zaraz po spożyciu posiłku, albo po podaniu produktu odżywczego u pacjentów, którzy nie tolerują standardowych pokarmów. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek w mm^3.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent pominie dawkę, należy poinstruować go, aby przyjął ją tak szybko, jak to możliwe, chyba że zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy przyjmować podwójnej dawki pozakonazolu w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Można się spodziewać, że zaburzenie czynności nerek nie wpływa na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się dostosowania 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 wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu.

Dzieci i młodzież
Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej jest wskazany wyłącznie u osób dorosłych (≥ 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dla dzieci i młodzieży dostępne są dwie inne doustne postacie (jednak nie pod nazwą Posaconazole Glenmark).

Sposób podawania
Podanie doustne

W miarę możliwości pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku albo po podaniu preparatu odżywczego, aby poprawić jego wchłanianie (patrz punkt 5.2).

Przed podaniem zawiesinę doustną należy dokładnie wymieszać.

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, ponieważ może zwiększyć stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko występujących przypadków częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Jednoczesne podawanie podczas rozpoczynania 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 dotyczących nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem a innymi związkami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
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 z objawami klinicznymi). Podwyższone wyniki prób wątrobowych na ogół wracały do normy po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach dochodziły do normy bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów, występowały rzadko (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby
Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem jeśli kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na chorobę wątroby.

Należy zachować ostrożność stosując pozakonazol u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na możliwość zwiększenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie odstępu QTc
Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno stosować z lekami, które są substratami CYP3A4 i o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Należy zachować ostrożność stosując pozakonazol u pacjentów, u których występują stany chorobowe sprzyjające zaburzeniom rytmu serca, do których należą:

- Wrodzony lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc
- Kardiomiopatia, szczególnie ze współistniejącą niewydolnością mięśnia sercowego
- Bradykardia zatokowa
- Współistniejące objawowe zaburzenia rytmu serca
- Jednoczesne przyjmowanie leków, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (innych niż wymienione w punkcie 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania pozakonazolu i w czasie leczenia należy monitorować zaburzenia równowagi elektrolitowej, szczególnie stężenie 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 którymikolwiek benzodiazepinami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. midazolamem, triazolamem, alprazolamem) należy rozważyć tylko, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Toksyczne oddziaływanie winkrystyny
Jednoczesne podawanie produktów przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym pozakonazolu z winkrystyną wiąże się 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. Produkty przeciwgrzybicze z grupy azoli, w tym pozakonazol, należy podawać tylko tym pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, 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), flukloksacylina, niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon), efawirenz i cymetydyna
Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z pozakonazolem, może znacznie zmniejszać jego stężenie. Z tego względu, należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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

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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Glukoza
Ten produkt leczniczy zawiera glukozę. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 5 ml zawiesiny doustnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Sodu benzoesan
Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu benzoesanu w 5 ml zawiesiny doustnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pozakonazol
Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez p-glikoproteinę (P-gp). Z tego względu. inhibitory (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna i tym podobne) lub induktory (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre leki przeciwdrgawkowe i tym podobne) tych szlaków eliminacji, mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie pozakonazolu w osoczu.

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

Ryfabutyna
Po podaniu ryfabutyny (300 mg raz na dobę) C_{max} (maksymalne stężenie w osoczu) i AUC (pole pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu w czasie) pozakonazolu zmniejszały się odpowiednio do 57% i 51%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny oraz podobnych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Patrz również poniżej, wpływ pozakonazolu na stężenie ryfabutyny w osoczu.

Efawirenz

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

Fosamprenawir
Stosowanie fosamprenawiru jednocześnie z pozakonazolem może powodować zmniejszenie stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie obu leków, zaleca się ścisłe monitorowanie pacjenta czy nie występuje zakażenie grzybicze z przełamania. 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 stężenie fosamprenawiru, podczas stosowania fosamprenawiru z rytonawirem, nie jest znany.

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

Antagoniści receptora H2 i inhibitory pompy protonowej
Stężenie pozakonazolu w osoczu (C_{max} oraz AUC) było mniejsze o 39% w czasie jednoczesnego stosowania z cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) w wyniku zmniejszonego wchłaniania leku, prawdopodobnie w następstwie zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania pozakonazolu z antagonistami receptora H2.
Podobnie, podawanie 400 mg pozakonazolu z ezomeprazolem (40 mg na dobę) zmniejszyło wartości C_{max} i AUC o odpowiednio 46% i 32% w porównaniu z parametrami określonymi podczas podawania samego pozakonazolu w dawce 400 mg. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania pozakonazolu z inhibitorami pompy protonowej.

Jedzenie
Wchłanianie pozakonazolu rośnie znacząco podczas przyjmowania z jedzeniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

<u>Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze</u>
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 stosuje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, i 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. Jeśli to konieczne, 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 ze względu na zmienną ekspozycję. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta, chyba że pozakonazol jest stosowany w ściśle określony sposób z pokarmem, ze względu na duży wpływ pokarmu na ekspozycję na pozakonazol (patrz punkt 5.2).

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)
Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny lub chinidyny jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie może zwiększać stężenia tych leków w osoczu, co prowadzi do wydłużenia odstępu QTc i rzadko występujących przypadków *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu
Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów sporyszu w osoczu (ergotaminy i dihydroergotaminy), co powoduje 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 podczas stosowania pozakonazolu, ponieważ zwiększenie stężenia statyn powoduje wystąpienie rabdomiolizy (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy barwinka
Większość alkaloidów barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) jest substratami CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktów przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym pozakonazolu, z winkrystyną powodowało występowanie 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, produkty przeciwgrzybicze z grupy azoli, w tym pozakonazol, należy podawać tylko tym pacjentom otrzymującym alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, 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 korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz również informacje powyżej dotyczące wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). Jeśli podawane są jednocześnie, zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększonym stężeniem ryfabutyny (np. zapalenie 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 o 6,7 razy i 8,9 razy (zakres od 3,1 do 17,5 razy). Działanie pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znane, jednak można się spodziewać, że będzie zmienne ze względu na zróżnicowaną ekspozycję 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 konieczne, zaleca się znaczne zmniejszenie dawki syrolimusu 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 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. Dlatego stężenie syrolimusu może być niższe niż stężenie terapeutyczne. Z tego względu 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. Podczas badań klinicznych dotyczących skuteczności leku, zgłaszano przypadki poważnych działań niepożądanych, związanych ze zwiększeniem stężenia cyklosporyny, w tym toksyczne działanie na nerki i jeden śmiertelny przypadek leukoencefalopatii. Rozpoczynając leczenie pozakonazolem u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny (np. do około trzech czwartych stosowanej dawki). Następnie należy ściśle monitorować stężenie cyklosporyny we krwi w trakcie leczenia skojarzonego i po zakończeniu podawania pozakonazolu. Jeśli 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 ściśle monitorować stężenie takrolimusu we krwi w czasie leczenia pozakonazolem i po jego zakończeniu. Jeśli 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 przeciwretrowirusowych 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 razy oraz 3,7 razy (w zakresie od 1,2 do 26 razy). Jednoczesne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg na dobę) przez siedem dni zdrowym osobnikom spowodowało wzrost C_{max} i AUC atazanawiru średnio, odpowiednio 1,5 razy i 2,5 razy (zakres od 0,9 do 4,1 razy). Włączenie pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem zwiększyło stężenia bilirubiny w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksycznych związanych z działaniem leków przeciwretrowirusowych, które są substratami CYP3A4.

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4
W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg jeden raz na dobę przez 10 dni) zwiększało AUC midazolamu podawanego dożylnie (0,05 mg/kg mc.) o 83%. W innym badaniu z udziałem zdrowych ochotników, wielokrotne podawanie dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) zwiększało C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie (pojedyncza dawka 0,4 mg) średnio, odpowiednio 1,3 razy i 4,6- razy (zakres od 1,7 do 6,4 razy); 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 o 1,6-i 6,2 razy (zakres od 1,6 do 7,6 razy). Obie dawki pozakonazolu zwiększały C_{max} i AUC midazolamu podawanego doustnie (pojedyncza dawka doustna 2 mg) odpowiednio o 2,2- i 4,5-razy. 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.
Z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego, zaleca się rozważenie dostosowania dawki benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) podczas jednoczesnego podawania z pozakonazolem (patrz punkt 4.4) oraz odniesienie się również do ChPL odpowiednich benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4.

Leki blokujące kanały wapniowe, metabolizowane przez CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nizoldypina)
Podczas jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i działania toksycznego związanego z lekami blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki leku 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 po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia pozakonazolem.

Pochodne sulfonylomocznika
U zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie pozakonazol i glipizyd, obserwowano zmniejszenie stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie stężenia glukozy.

Kwas all-trans-retynowy (ang. ATRA, all-trans retinoic acid) lub tretynoina
Kwas ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów

toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć stosowną modyfikację dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

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

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pozakonazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie wolno podawać kobietom w 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 do mleka ludzkiego. Podczas leczenia pozakonazolem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność
Pozakonazol nie wpływał na płodność szczurów płci męskiej w dawkach do 180 mg/kg mc. (co odpowiada 1,7 dawki 400 mg dwa razy na dobę, która została ustalona u człowieka w oparciu o stężenie leku w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników) lub szczurów płci żeńskiej w dawce do 45 mg/kg mc. (co odpowiada 2,2 dawki 400 mg dwa razy na dobę). Brak danych klinicznych oceniających wpływ pozakonazolu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych z zastosowaniem postaci zawiesiny doustnej, dożylnej i tabletek oraz u dzieci i młodzieży z zastosowaniem postaci dożylnej, tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych, związanych z leczeniem należały: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i wzrost stężenia bilirubiny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione w grupach o określonej częstości występowania według następujących kategorii: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana.

Tabela 2. Działania niepożądane*

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	Często
	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony	Niezbyt często
	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne	Niezbyt często
	reakcje nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi pseudoaldosteronizm	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia	Często
	hiperglikemia, hipoglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu	Niezbyt często
	zaburzenia psychotyczne, depresja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku	Często
	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność	Niezbyt często
	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie	Rzadko
Zaburzenia oka	nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości widzenia	Niezbyt często
	podwójne widzenie, mroczki	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	uszkodzenie słuchu	Rzadko
Zaburzenia serca	zespół wydłużonego QT[§], nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym[§], kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe nadkomorowe skurcze, tachykardia	Niezbyt często
	torsade de pointes, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia serowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często
	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączki	Niezbyt często
	ból piersi	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia	Często
	obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na lek, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych	Niezbyt często
	obrzęk języka, obrzęk twarzy	Rzadko
Badania diagnostyczne	zmiany stężeń innych leków, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej	Niezbyt często

* W oparciu o działania niepożądane stwierdzane 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
Po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w zawiesinie doustnej zgłoszono przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QTc
Wydłużenie odstępu QTc zgłoszono podczas stosowania pozakonazolu (patrz punkt 4.4).

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

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg na dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które

stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami. Przypadkowe przedawkowanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg leku 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 14α-demetylazy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu.

Mikrobiologia
W warunkach *in vitro* wykazano, że pozakonazol działa na następujące drobnoustroje: gatunki z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), rodzaju *Candida* (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, i gatunki z rodzaju *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne sugerują, że pozakonazol działa na *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*; jednak obecnie brak wystarczających danych klinicznych, 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 dermatiditis* (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.

Ocena elektrokardiogramu
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 przed podaniem produktu leczniczego.

Wartości graniczne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla pozakonazolu. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitoryconcentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aspergiloza inwazyjna
W nieporównawczym badaniu leczenia ratującego życie (ang. *Noncomperative salvage therapy trial*) (Badanie 0041) oceniano pozakonazol w postaci zawiesiny podawanej doustnie w dawce podzielonej 800 mg na dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na

amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać leku) lub itrakonazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych leków. Wyniki badań klinicznych porównywano z zewnętrzną grupą kontrolną, na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzną grupę kontrolną stanowiło 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 3. dobra odpowiedź (pełne lub częściowe wyleczenie) pod koniec leczenia wystąpiła u 42% pacjentów otrzymujących pozakonazol, w porównaniu z 26% pacjentów z grupy zewnętrznej. Jednak, nie było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną i dlatego należy zachować ostrożność podczas oceny porównawczej wszystkich wyników z zewnętrzną kontrolą.

Tabela 3. Całkowita skuteczność pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej pod koniec leczenia inwazyjnej aspergilozy w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną.

	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej		Zewnętrzna grupa kontrolna	
Całkowity odsetek odpowiedzi	45/107	(42%)	22/86	(26%)
Powodzenie wg gatunku Wszystkie potwierdzone mykologicznie gatunki z rodzaju *Aspergillus* spp.[1]	34/76	(45%)	19/74	(26%)
A. fumigatus	12/29	(41%)	12/34	(35%)
A. flavus	10/19	(53%)	3/16	(19%)
A. terreus	4/14	(29%)	2/13	(15%)
A. niger	3/5	(60%)	2/7	(29%)

[1] w tym inne znane lub nieznane gatunki.

Fusarium spp.
Jedenastu 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 czasu 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 odpowiadających na leczenie.

Chromoblastomikoza/Grzybniak
Dziewięciu z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana czasu 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*.

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

Leczenie wrażliwej na azole kandydozy jamy ustnej i gardła (ang. OPC, Oropharyngeal Candidiasis)
Randomizowane, zaślepione ze strony oceniającego, kontrolowane badanie z udziałem pacjentów z wrażliwą na azole kandydozą jamy ustnej i gardła (ang. oropharyngeal candidiasis, OPC*)*, zakażonych HIV (przed rozpoczęciem leczenia od większości pacjentów izolowano *C. albicans*).
Pierwszorzędową zmienną skuteczności był współczynnik odpowiedzi klinicznej (określany jako wyleczenie lub poprawa) po 14 dniach leczenia. Pacjentom podawano pozakonazol lub flukonazol w

postaci zawiesiny doustnej (pozakonazol i flukonazol podawano w następujący sposób: 100 mg dwa razy na dobę w ciągu 1. dnia, a następnie 100 mg raz na dobę przez 13 dni).

Współczynniki odpowiedzi klinicznej dla powyższego badania przedstawiono poniżej w Tabeli 4. Wykazano, że współczynnik odpowiedzi klinicznej dla pozakonazolu w 14. dniu oraz po 4 tygodniach od zakończenia leczenia nie jest gorszy niż dla flukonazolu.

Tabela 4. Współczynniki odpowiedzi klinicznej w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła

Punkt końcowy	Pozakonazol	Flukonazol
Współczynnik odpowiedzi klinicznej w dniu 14.	91,7% (155/169)	92,5% (148/160)
Współczynnik odpowiedzi klinicznej po 4 tygodniach od zakończenia leczenia	68,5% (98/143)	61,8% (84/136)

Współczynnik odpowiedzi klinicznej obliczano dzieląc liczbę pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną (wyleczenie lub poprawa) przez całkowitą liczbę pacjentów branych pod uwagę w analizie.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (Badania 316 i 1899)
Przeprowadzono 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). Pierwszorzędowym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI (ang. invasive fungal infections, IFIs) 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 itrakonazolem 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. Pierwszorzędowym 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 lub itrokonazolu.

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[a]**	**Wartość P**
Odsetek (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzewaną IFI			
W okresie leczenia[b]			

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol.
[a:] FLU/ITZ (badanie 1899); FLU badanie (316).
[b:] W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni.
[c:] W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od początku leczenia do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.
[d:] Wszyscy randomizowani.
[e:] Wszyscy leczeni.

Tabela 6. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

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

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = pozakonazol.
[a:] FLU/ITZ (badanie 1899); FLU (badanie 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%) 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%); jednak, 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
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Noxafil 40 mg/mL zawiesina doustna we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana wartości T_{max} dla pozakonazolu wynosi 3 godziny (pacjenci po posiłku). Farmakokinetyka pozakonazolu jest liniowa po podaniu jednej dawki i dawek wielokrotnych do 800 mg z bogatotłuszczowym posiłkiem. Po podaniu pacjentom i zdrowym ochotnikom dawek większych niż 800 mg na dobę nie zaobserwowano dalszego zwiększenia stężenia leku. Na czczo wzrost wartości AUC był mniejszy, niż wynikający z proporcji po podaniu dawek większych niż 200 mg. U zdrowych ochotników podanie na czczo całkowitej dawki dobowej (800 mg) podzielonej na 4 dawki po 200 mg zwiększa stężenie pozakonazolu w surowicy o 2,6 razy w porównaniu do 2 dawek podzielonych po 400 mg.

Wpływ pokarmu na wchłanianie leku u zdrowych ochotników
Wchłanianie pozakonazolu w dawce 400 mg (raz na dobę) podanego w czasie posiłku lub zaraz po zjedzeniu posiłku bogatotłuszczowego (~ 50 gramów tłuszczu) było istotnie większe w porównaniu do podania przed posiłkiem, z C_{max} oraz AUC wzrastającymi odpowiednio o około 330% i 360%. Wartość AUC dla pozakonazolu jest: 4 razy większa, jeśli lek podawany jest z posiłkiem bogatotłuszczowym (~ 50 gramów tłuszczu) oraz około 2,6 razy większa, jeśli podawany jest z posiłkiem niezawierającym tłuszczu lub z produktem odżywczym (14 g tłuszczu), w stosunku do podawania na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja
Pozakonazol wchłania się wolno i jest wolno wydalany. Charakteryzuje się dużą pozorną objętością dystrybucji (1774 litrów) i w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 98%), głównie z albuminami.

Metabolizm
W przypadku pozakonazolu nie występują żadne istotne krążące metabolity, a inhibitory enzymów CYP450 prawdopodobnie nie wpływają na jego stężenie. Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (przy udziale CYP450) stanowią tylko znikomą ilość. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

Eliminacja
Pozakonazol jest wolno wydalany, średni okres półtrwania ($t_{½}$) wynosi 35 godzin (od 20 do 66 godzin). Po podaniu pozakonazolu znakowanego izotopem ^{14}C, aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77% znakowanej dawki), z czego większość stanowił macierzysty związek (66% znakowanej dawki). Niewielka część leku usuwana jest drogą nerkową, 14% znakowanej dawki wydzielane jest z moczem (< 0,2% znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). Stan stacjonarny osiągany jest po 7 do 10 dniach po wielokrotnym podawaniu dawek.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Płeć
Farmakokinetyka pozakonazolu jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku (24 osoby w wieku ≥ 65 lat) C_{max} (26%) i AUC (29%) pozakonazolu było większe w porównaniu do osób młodszych (24 osoby w wieku od 18 do 45 lat). Jednak, w badaniach skuteczności klinicznej profil bezpieczeństwa pozakonazolu był podobny u młodszych i starszych osób.

Rasa
U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie (16%) AUC i C_{max} pozakonazolu w postaci zawiesinie doustnej, w porównaniu do osób rasy białej. Jednak, profil bezpieczeństwa był podobny u osób rasy czarnej i białej.

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 ścisłe monitorowanie pacjentów o masie ciała większej niż 120 kg w celu wykrycia zakażeń grzybiczych z przełamania mimo stosowanego leczenia.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (n=18, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/min/1,73 m^2) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po podaniu pojedynczej dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, dlatego modyfikacja dawki nie jest konieczna. U osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=6, $Cl_{cr} < 20$ ml/min/1,73 m^2), wartość AUC 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 i nie zaleca się modyfikacji dawki. Pozakonazol nie jest usuwany w czasie hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny 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 o 1,3- do 1,6 razy większa niż wartość uzyskana u pacjentów z odpowiedniej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego leku i nie można wykluczyć, że wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol był większy niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania w fazie eliminacji leku ($t^{½}$) był wydłużony z około 27 godzin do 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność ze względu na wyższe stężenia leku w osoczu.

Dzieci (w wieku < 18 lat)
Po podaniu dawki wynoszącej 800 mg pozakonazolu na dobę w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie minimalne stężenie produktu leczniczego w osoczu u 12 pacjentów w wieku 8-17 lat (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku 18-64 lat (817 ng/ml). Podobnie, w badaniach profilaktyki u 10 młodocianych pacjentów (w wieku 13-17 lat) średnie stężenie pozakonazolu oznaczane w stanie stacjonarnym (C_{avg}) było podobne do C_{avg} u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat). W badaniu z udziałem 136 dzieci i młodzieży w wieku 11 miesięcy – 17 lat z neutropenią, leczonych pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawkach do 18 mg/kg/dobę podawanych w dawce podzielonej trzy razy na dobę, u około 50% pacjentów osiągnięto zdefiniowaną wartość docelową stężenia (C_{avg} w dniu 7. między 500 ng/ml–2500 ng/ml). Badanie zostało zakończone, ponieważ docelowa ekspozycja PK nie została osiągnięta.

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 po ekspozycji równej lub większej niż osiągana w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Podczas stosowania leku przez ponad 3 miesiące u psów, po ekspozycji mniejszej niż osiągana w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok. W badaniu neurotoksyczności u psów i małp trwającym dwanaście miesięcy, nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego po ekspozycji większej niż osiągana w czasie stosowania dawek terapeutycznych.

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

W badaniu farmakologicznym na małpach, dotyczącym bezpieczeństwa stosowania wielokrotnych dawek leku, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), po ekspozycji 4,6 razy większej niż występująca w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym na szczurach, dotyczącym bezpieczeństwa stosowania dawek wielokrotnych, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym po ekspozycji 1,4 razy większej niż występująca w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, po ekspozycji odpowiednio 1,4 i 4,6 razy większej niż osiągana w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Wykonano badania na szczurach dotyczące wpływu pozakonazolu na reprodukcję, rozwój okołoporodowy i poporodowy. Wykazano przypadki odchyleń od normy w budowie układu kostnego i wad rozwojowych, dystocji, wydłużenia czasu trwania porodu, zmniejszenia średniej liczebności miotu i zmniejszenia żywotności, po ekspozycji mniejszej niż występująca w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne po ekspozycji większej niż występująca 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

Kwas cytrynowy jednowodny
Monosodu cytrynian bezwodny
Sodu benzoesan (E211)
Sodu laurylosiarczan
Symetykon, emulsja 30% zawierająca:
- Symetykon
- Metylocelulozę
- Kwas sorbinowy
- Wodę oczyszczoną

Glicerol
Guma ksantan
Glukoza ciekła
Tytanu dwutlenek (E171)
Aromat wiśniowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego (typ III) zamknięta białą, plastikową (polipropylenową lub polietylenową) zakrętką z trójwarstwową wkładką (z PE) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Do butelki dołączona jest plastikowa łyżka miarowa umożliwiająca odmierzenie objętości 2,5 ml i 5 ml.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25659

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.2019
Data przedłużenia pozwolenia: 27.05.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.07.2026