

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole Stada, 40 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 2,11 g glukozy ciekłej i 10 mg sodu benzoesu (E211) w 5 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała do żółtawej zawiesina doustna o aromacie wiśniowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Posaconazole Stada w zawieszynie doustnej jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych (patrz punkt 5.1):

- Inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol lub w przypadku nietolerancji tych produktów leczniczych przez pacjenta;
- fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta;
- chromoblastomikoza i grzybnik odporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta;
- kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta;
- 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 jest definiowana jako progresja zakażenia lub brak poprawy klinicznej po co najmniej 7 dniach właściwego leczenia przeciwgrzybiczego w dawkach terapeutycznych.

Posaconazole Stada w postaci zawiesiny doustnej jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię indukującą remisję mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których istnieje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;

- Pacjenci po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplant – HSCT) otrzymujący duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których istnieje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

W leczeniu pierwotnym inwazyjnej aspergilozy należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci tabletek dojelitowych.

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.

Produkt leczniczy Posaconazole Stada w postaci zawiesiny doustnej i pozakonazol w postaci tabletek lub pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej nie są wzajemnie zamienne

Produkt leczniczy Posaconazole Stada w postaci zawiesiny doustnej jest wskazany do stosowania tylko u osób dorosłych (w wieku ≥ 18 lat). Dostępna jest inna postać (dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej) dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat po poniżej 18 lat, ale nie pod tą nazwą handlową.

Zawiesiny doustnej nie można stosować zamiennie z tabletkami ani dojelitowym proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na różnice między tymi dwiema postaciami farmaceutycznymi dotyczące częstości dawkowania, podawania z posiłkami i osiągniętych stężeń leku w osoczu. Dlatego należy przestrzegać zaleceń dawkowania swoistych dla każdej postaci farmaceutycznej.

Dawkowanie

Pozakonazol jest także dostępny w postaci tabletek dojelitowych o mocy 100 mg, w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji o mocy 300 mg i dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 300mg. Pozakonazol w tabletkach na ogół zapewnia wyższe stężenie produktu leczniczego w osoczu niż pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej zarówno na czczo, jak i po posiłku. W związku z tym, w celu uzyskania optymalnego stężenia osoczowego lepiej jest zastosować tabletki niż zawiesinę doustną.

Zalecane dawkowanie przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dorosłych w zależności od wskazania

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 preparaty odżywcze, można alternatywnie podawać dawkę 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożycia lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu 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, następnie należy podawać po 100 mg (2,5 ml) raz na dobę przez 13 dni. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej ekspozycji na produkt leczniczy każdą dawkę produktu Posaconazole Stada należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo – u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów – po podaniu preparatu odżywczego.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (5 ml) trzy razy na dobę. W celu zwiększenia wchłaniania po podaniu doustnym i zapewnienia odpowiedniej ekspozycji na produkt leczniczy, każdą dawkę produktu Posaconazole Stada należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo – u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów – po podaniu preparatu odżywczego. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie produktu Posaconazole Stada 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 przewiduje się wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania. Dla dzieci i młodzieży dostępne są dwie inne doustne postaci, pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej i pozakonazol w postaci tabletek.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego

Przed podaniem zawiesinę doustną należy dokładnie wymieszać wstrząsając ją przez 5 – 10 sekund.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Hepatotoksyczność

Donoszono o reakcjach ze strony wątroby w czasie leczenia pozakonazolem (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 dochodziło do ich normalizacji bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów, występowały rzadko.

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

Monitorowanie czynności wątroby

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

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

Wydłużenie odstępu QTc

Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Produktu Posaconazole Stada nie wolno stosować z innymi produktami leczniczymi, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Produkt Posaconazole Stada należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami/schorzeniami 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.

Interakcje z innymi lekami

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

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4

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

Działanie toksyczne winkrystyny

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

Działanie toksyczne wenetoklaksu

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

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Dane dotyczące farmakokinetyki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit (takimi jak ciężka biegunka) są ograniczone. Pacjentów z ciężką biegunką lub wymiotami należy bardzo dokładnie kontrolować w celu wykrycia przełomu zakażeń grzybiczych.

Produkt leczniczy Posaconazole Stada zawiera glukozę

Ten produkt leczniczy zawiera około 2,11 g glukozy w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z rzadkim zaburzeniem wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. Może być szkodliwy dla zębów.

Produkt leczniczy Posaconazole Stada zawiera sól

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

Produkt leczniczy Posaconazole Stada zawiera benzoesau sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg benzoesu sodu (E211) w 5 ml zawiesiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na pozakonazol

Pozakonazol jest metabolizowany w mechanizmie glukuronidacji kwasem UDP-glukuronowym (reakcja enzymatyczna II fazy), a w warunkach *in vitro* jest usuwany przez 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 ryfabutyliny (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 innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Patrz również poniżej odnośnie do wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyliny w osoczu.

Efawirenz

Po podaniu efawirenzu (400 mg raz na dobę) wartości 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 w skojarzeniu z pozakonazolem może prowadzić do zmniejszenia stężenia pozakonazolu w osoczu. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie obu leków, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku występowania przełomowych zakażeń grzybiczych. Podawanie wielokrotnych dawek fosamprenawiru (700 mg 2 razy na dobę przez 10 dni) powodowało obniżenie wartości C_{\max} i AUC pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg raz na dobę w 1. dobie, 200 mg dwa razy na dobę w 2. dobie, a następnie 400 mg dwa razy na dobę przez 8 dni) o odpowiednio 21% i 23%. Wpływ pozakonazolu na poziom fosamprenawiru podczas stosowania fosamprenawiru z rytonawirem nie jest znany.

Fenytoina

Po podaniu fenytoiny (200 mg raz na dobę) wartości C_{\max} i AUC pozakonazolu obniżały 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

Stężenie pozakonazolu w osoczu (C_{\max} oraz AUC) było niższe o 39% w czasie jednoczesnego stosowania z cymetydyną (400 mg dwa razy na dobę) w wyniku obniżonego wchłaniania leku, prawdopodobnie w następstwie zmniejszenia wydzielania kwasu solnego w żołądku. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać stosowania pozakonazolu z antagonistami receptora H_2 .

Podobnie podawanie 400 mg pozakonazolu z ezomeprazolem (40 mg na dobę) prowadziło do obniżenia wartości C_{\max} i AUC o odpowiednio 46% i 32% w porównaniu z parametrami określonymi podczas podawania samego pozakonazolu 400 mg.

Jeżeli jest to możliwe, należy unikać stosowania pozakonazolu z inhibitorami pompy protonowej.

Pokarm

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

Wpływ pozakonazolu na inne leki

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 obniżenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami

CYP3A4, których wzrost stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, należy dokładnie kontrolować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkę. Przeprowadzono kilka badań dotyczących interakcji na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco słabszy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z powodu zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenia substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta, chyba że pozakonazol jest stosowany w ściśle znormalizowany sposób z pokarmem, z uwagi 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. Równoczesne stosowanie tych leków może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków zaburzeń rytmu „*torsade des pointes*” (patrz punkt 4.3).

Alkaloidy sporyszu

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

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

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

Alkaloidy barwinka

Większość alkaloidów barwinka (np. winkrystyna i winblastyna) to substraty CYP3A4. Jednoczesne podawanie leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym pozakonazolu, z winkrystyną wiązało się z ciężkimi reakcjami niepożądanymi na lek (patrz punkt 4.4). Pozakonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka w osoczu, co może prowadzić do neurotoksyczności i inne ciężkie reakcje niepożądane. Dlatego u pacjentów przyjmujących alkaloidy barwinka, w tym winkrystynę, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, w tym pozakonazol, należy ograniczyć do przypadków, w których nie ma alternatywnych możliwości leczenia przeciwgrzybiczego.

Ryfabutyna

Pozakonazol podwyższa wartości C_{max} i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że wynikające z tego

potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz również powyżej odnośnie do wpływu ryfabutyiny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia ryfabutyiny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).

Syrolimus

U zdrowych osób dawki wielokrotne pozakonazolu podawanego w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) powodowało wzrost wartości C_{max} i AUC syrolimusu (pojedyncza dawka 2 mg) odpowiednio średnio 6,7-krotnie i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5-krotnie). Wpływ pozakonazolu na działanie syrolimusu u pacjentów nie jest znane, jednakże przewiduje się, że będzie ono zmienne z uwagi na fakt zróżnicowanej ekspozycji pacjentów na pozakonazol. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i syrolimusu nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest nieuniknione, zaleca się znaczne obniżenie dawki syrolimusu w momencie rozpoczęcia terapii pozakonazolem. Należy również bardzo często kontrolować minimalne stężenia syrolimusu w krwi.

Stężenie syrolimusu należy oznaczać w momencie rozpoczęcia leczenia pozakonazolem, w czasie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio zmodyfikować dawkę syrolimusu. Należy zwrócić uwagę, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i wartością AUC tego leku ulega zmianie. W rezultacie minimalne stężenie syrolimusu mieszczące się w typowym zakresie terapeutycznym może wówczas być w rzeczywistości stężeniem subterapeutycznym. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia minimalne leku oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i wyniki biopsji tkanek.

Cyklosporyna

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

Takrolimus

Pozakonazol podwyższa wartości 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. Rozpoczynając stosowanie pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem, należy obniżyć dawkę takrolimusu (np. do około jednej trzeciej podawanej dawki). Następnie należy dokładnie kontrolować stężenie

takrolimusu we krwi w czasie leczenia pozakonazolem i po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio modyfikować dawkę takrolimusu.

Inhibitory proteazy HIV

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

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4

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

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

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

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

Digoksyna

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

Pochodne sulfonylomocznika

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

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

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

Wenetoklaks

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3).

Nie badano przenikania pozakonazolu do mleka ludzkiego. Podczas leczenia pozakonazolem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Pozakonazol nie wpływał na płodność samców szczurów w dawce do 180 mg/kg (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 samic szczurów w dawce do 45 mg/kg (odpowiednik 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej oceniono u >2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych poważnych 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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częste:	neutropenia
Niezbyt częste:	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony
Rzadkie:	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt częste:	reakcja alergiczna
Rzadkie:	reakcja nadwrażliwości
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadkie:	niedoczynność nadnerczy, obniżenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Częste:	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt częste:	hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt częste:	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu
Rzadkie:	zaburzenia psychotyczne, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Częste:	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku
Niezbyt częste:	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność
Rzadkie:	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt częste:	niewyraźne widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku
Rzadkie:	podwójne widzenie, mroczki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadkie:	uszkodzenie słuchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt częste:	zespół wydłużonego odstępu QT [§] , nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym [§] , kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia
Rzadkie:	<i>torsade de pointes</i> , nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Częste:	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt częste:	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych
Rzadkie:	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt częste:	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu
Rzadkie:	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo częste:	nudności
Częste:	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zaparcie, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy
Niezbyt częste:	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej
Rzadkie:	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częste:	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności

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

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

§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

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/dobę nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Mikrobiologia

Wykazano aktywność pozakonazolu *in vitro* przeciwko następującym drobnoustrojom: gatunkom 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 gatunkom z rodzaju *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne wskazują, że pozakonazol jest aktywny wobec rodzajów *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, jednakże dane kliniczne są obecnie zbyt ograniczone, aby ocenić skuteczność pozakonazolu przeciwko tym patogenom.

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

Oporność

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

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

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

Wartości ECOFF EUCAST:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l

Obecnie nie ma wystarczających danych do ustalenia klinicznych wartości granicznych dla rodzaju *Aspergillus*. Wartości ECOFF nie są tożsame z klinicznymi wartościami granicznymi.

Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości

Określone przez EUCAST wartości graniczne MIC do oznaczania wrażliwości na pozakonazol [wrażliwy (S), oporny (R)]:

- *Candida albicans*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida tropicalis*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida parapsilosis*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l
- *Candida dubliniensis*: S \leq 0,06 mg/l, R $>$ 0,06 mg/l

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

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Doświadczenie kliniczne

Podsumowanie badań dotyczących pozakonazolu w zawiesinie doustnej

Aspergiloza inwazyjna

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

Jak przedstawiono w Tabeli 3, dobra odpowiedź (pełne lub częściowe wyleczenie) pod koniec leczenia wystąpiła u 42% pacjentów otrzymujących pozakonazol, w porównaniu z 26% pacjentów z grupy zewnętrznej. Jednakże nie było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną grupą kontrolną należy oceniać ostrożnie.

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

	Pozakonazol w zawiesinie doustnej	Zewnętrzna grupa kontrolna
Odpowiedź całkowita	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Skuteczność w stosunku do poszczególnych gatunków		
Wszystkie gatunki rodzaju <i>Aspergillus</i> potwierdzone mykologicznie. ¹	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

¹ W tym inne rzadsze gatunki lub gatunki nieznanne

Fusarium spp.

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

Chromoblastomikoza/grzybniak

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

Kokcydiodomikoza

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

Leczenie wrażliwej na azole kandydozy jamy ustnej i gardła (ang. oropharyngeal candidiasis – OPC)

Randomizowane, zaślepienie ze strony oceniającego, kontrolowane badanie przeprowadzono u pacjentów zakażonych wirusem HIV, z wrażliwą na azole kandydozą jamy ustnej i gardła (przed rozpoczęciem leczenia od większości badanych pacjentów izolowano *C. albicans*). Główną zmienną oceny 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 satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej dla pozakonazolu w 14. dniu oraz 4 tygodnie po zakończeniu leczenia nie jest gorszy niż dla flukonazolu.

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

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

Współczynnik satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej obliczano dzieląc liczbę pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź kliniczną (wyleczenie lub poprawa) przez całkowitą liczbę pacjentów kwalifikujących się do analizy.

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

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

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 316 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy na dobę) z flukonazolem w postaci kapsułek (400 mg raz na dobę) u pacjentów po przeszczepie allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* – GVHD). Głównym punktem końcowym określającym skuteczność była częstość występowania udowodnionych lub prawdopodobnych przypadków IFI w 16 tygodniu po randomizacji. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, zaślepiony względem leczenia stosowanego u poszczególnych pacjentów. Głównym drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania udowodnionych lub prawdopodobnych przypadków IFI w czasie leczenia (od podania pierwszej do ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni). Większość pacjentów (377/600; [63%]) miało na początku leczenia ostrą postać GVHD stopnia 2. lub 3., lub przewlekłą zaawansowaną postać GVHD (195/600; [32,5%]). Średni czas leczenia wynosił 80 dni dla pozakonazolu i 77 dni dla flukonazolu.

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

W obu badaniach dotyczących profilaktyki najczęstszym zakażeniem przełomowym była aspergiloza. Wyniki obu badań zebrano w tabelach 5 i 6. U pacjentów otrzymujących profilaktycznie pozakonazol występowało mniej przełomowych zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus* w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych.

Tabela 5 Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	Pozakonazol w zawiesinie doustnej	Grupa kontrolna ^a	Wartość P
Odsetek (%) pacjentów z udowodnionym lub podejrzanym 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 okresie^c			

1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^d	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

- a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
- b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni.
- c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od dnia wizyty wyjściowej 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 zawiesinie doustnej	Grupa kontrolna ^a
Odsetek (%) pacjentów z udowodnioną lub podejrzaną aspergillozą		
W okresie leczenia^b		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
W zdefiniowanym okresie^c		
1899 ^d	4/304 (1)	26/298 (9)
316 ^d	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = 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 dnia wizyty wyjściowej do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia,
- d: Wszyscy randomizowani
- e: Wszyscy leczeni

W badaniu 1899 stwierdzono znamienne obniżenie umieralności niezależnie od przyczyny na korzyść pozakonazolu [POS 49/304 (16%) vs. FLU/ITZ 67/298 (22%) $p=0,048$]. Prawdopodobieństwo przeżycia do 100. dnia po randomizacji oszacowane metodą Kaplana-Meiera było znamienne wyższe u pacjentów przyjmujących pozakonazol; ten korzystny wpływ na przeżycie wykazano zarówno w analizie wszystkich przyczyn zgonu ($p=0,0354$), jak i w analizie zgonów związanych z IFI ($p=0,0209$).

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

Dzieci i młodzież

Nie można zalecić żadnej dawki pozakonazolu do stosowania u dzieci i młodzieży. Określono jednak bezpieczeństwo stosowania i skuteczność innych postaci farmaceutycznych pozakonazolu (pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej; pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)

u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) tych postaci.

Ocena elektrokardiogramu

Przed podaniem i w czasie stosowania pozakonazolu w zawieszynie doustnej (400 mg dwa razy na dobę z wysokotłuszczowym posiłkiem) u 173 zdrowych ochotników (mężczyzn i kobiet) w wieku od 18. do 85. roku życia wykonywano w tym samym czasie, w okresie 12 godzin, wielokrotne badania EKG. Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie zmian w średniej długości odstępu QTc (QT skorygowany wg Fridericia) w porównaniu z wartościami przed podaniem leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana wartości T_{max} wchłaniania pozakonazolu wynosi 3 godziny (pacjenci po posiłku). Farmakokinetyka pozakonazolu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym z wysokotłuszczowym posiłkiem jest liniowa dla dawek do 800 mg. W przypadku podawania pacjentom i zdrowym ochotnikom dawek większych niż 800 mg na dobę nie zaobserwowano dalszego wzrostu ekspozycji na lek. Na czczo wzrost wartości AUC był mniejszy niż wynikający z proporcji dla dawek większych niż 200 mg. U zdrowych ochotników podanie bez przyjmowania posiłku całkowitej dawki dobowej (800 mg) w postaci 4 dawek podzielonych po 200 mg w porównaniu do 2 dawek podzielonych po 400 mg zwiększa ekspozycję na pozakonazol 2,6-krotnie.

Wpływ pokarmu na wchłanianie leku u zdrowych ochotników

Wchłanianie pozakonazolu podawanego w dawce 400 mg (raz na dobę) w czasie posiłku lub zaraz po zjedzeniu posiłku wysokotłuszczowego (~ 50 gramów tłuszczu) było istotnie zwiększone w porównaniu do podania przed posiłkiem, ze wzrostem wartości C_{max} oraz AUC odpowiednio o około 330% i 360%. Wartość AUC dla pozakonazolu jest: 4 razy większa, jeśli lek podawany jest z posiłkiem wysokotłuszczowym (~ 50 gramów tłuszczu) oraz około 2,6 razy większa, jeśli podawany jest z posiłkiem niezawierającym tłuszczu lub z preparatem odżywczym (14 gramów tłuszczu), w stosunku do stanu na czczo (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

Dystrybucja

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

Metabolizm

W przypadku pozakonazolu nie występują żadne istotne krążące metabolity, zaś inhibitory enzymów CYP450 najprawdopodobniej nie mają wpływu na jego stężenie. Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (w powstawaniu których uczestniczy CYP450) stanowią tylko niewielką ilość. Metabolity wydalane z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

Eliminacja

Wydalenie pozakonazolu przebiega wolno, zaś średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 35 godzin (od 20 do 66 godzin). Po podaniu znakowanego pozakonazolu (^{14}C -pozakonazolu), aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77% znakowanej dawki), z czego większość stanowił macierzysty związek (66% znakowanej dawki). Drogą nerkową usuwana jest niewielka część leku: 14% znakowanej dawki wydzielane jest z moczem ($< 0,2\%$ znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). Stan stacjonarny osiągnięty jest po 7 do 10 dniach podawania powtarzanych dawek leku.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Dzieci (< 18 lat)

Po podaniu 800 mg pozakonazolu na dobę w dawkach podzielonych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najmniejsze stężenie leku w osoczu u 12 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat (817 ng/ml). Podobnie, w badaniu profilaktyki u 10 nastolatków (od 13 do 17 lat) średnia średniego stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym (C_{av}) była podobna do wartości C_{av} obserwowanych u osób dorosłych (≥ 18 lat). W badaniu z udziałem 136 pacjentów pediatrycznych z neutropenią w wieku od 11 miesięcy do 17 lat leczonych pozakonazolem w zawieszynie doustnej w trzech dawkach podzielonych, w sumie do 18 mg/kg mc. na dobę, u około 50% pacjentów osiągnięto założony z góry cel (C_{av} w 7. dniu od 500 ng/ml do 2500 ng/ml). Na ogół stwierdzano tendencję do wyższej ekspozycji u pacjentów starszych (w wieku od 7 do < 18 lat) w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (od 2 do < 7 lat).

Płeć

Farmakokinetyka pozakonazolu u mężczyzn i kobiet jest podobna.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku (24 osoby ≥ 65 lat) zaobserwowano wzrost wartości C_{max} (26%) i AUC (29%) pozakonazolu w porównaniu z osobami młodszymi (24 badanych w wieku od 18 do 45 lat). Natomiast w badaniach skuteczności klinicznej profil bezpieczeństwa pozakonazolu był podobny u młodszych i starszych pacjentów.

Rasa

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

Masa ciała

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z masą ciała.

U pacjentów o masie ciała > 120 kg C_{av} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{av} ulega zwiększeniu o 19%. Sugeruje się zatem, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z lekkimi (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 wyższa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiadającej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego leku i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązaną pozakonazol niż stwierdzony 60% wzrost wartości 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 lekkimi do ciężkimi zaburzeniami wątroby, aczkolwiek należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia leku w osoczu krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Podczas stosowania leku przez okres ≥ 3 miesięcy u psów, przy stężeniach leku mniejszych od stężeń 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 ekspozycji ogólnoustrojowej wyższej 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 stężeń 4,6 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania leku szczurom nie wykazano cech dekompenсации serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 1,4 razy większych od stężeń osiągniętych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano wzrost wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla stężenia odpowiednio 1,4 i 4,6 razy większego od stężenia osiąganego w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

Wykonano badania wpływu pozakonazolu na reprodukcję i rozwój okołoporodowy i poporodowy u szczurów. Wykazano przypadki odchyień od normy w budowie układu kostnego i wad rozwojowych, dystocji, wydłużenia czasu trwania ciąży, zmniejszenia średniej liczebności miotu i obniżenia żywotności dla stężeń niższych od stężeń 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Monosodu cytrynian bezwodny
Sodu benzoesan (E 211)
Sodu laurylosiarczan
Symetykon emulsja 30%, o składzie:
Symetykon
Metyloceluloza
Kwas sorbinowy
Woda oczyszczona
Guma ksantan
Glicerol
Glukoza ciekła
Tytanu dwutlenek (E 171)
Aromat wiśniowy (PHL-142355)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania: 30 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła typu III, zawierająca 105 ml zawiesiny doustnej, zamknięta plastikową zakrętką (wewnętrzna część z LDPE) z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Do butelki dołączona jest łyżka miarowa umożliwiająca odmierzenie objętości 2,5 ml i 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24650

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

30.03.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2023