ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole AHCL 40 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny.
Produkt leczniczy zawiera do 5,2 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml zawiesiny.
Produkt leczniczy zawiera 11,4 mg sodu benzoesanu (E211) w 5 ml zawiesiny.
Produkt leczniczy zawiera do 0,114 mg kwasu benzoesowego (E210) w 5 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała do kremowej łatwo płynąca zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Posaconazole AHCL 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.

Posaconazole AHCL zawiesina doustna jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- Pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. AML, acute myelogenous leukaemia) lub zespołem mielodysplastycznym (ang. MDS, myelodysplastic syndromes), 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. HSCT, hematopoietic stem cell transplant), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. GVHD, graft versus host disease) 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 zamienności między produktem leczniczym Posaconazole AHCL w postaci zawiesiny doustnej oraz pozakonazolem w postaci tabletek lub pozakonazolem w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.

Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej jest wskazany do stosowania tylko u osób dorosłych (w wieku ≥ 18 lat).

Zawiesiny doustnej nie należy stosować zamiennie z tabletkami ani i dojelitowym proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na różnice w częstości dawkowania, stosowaniu z jedzeniem oraz osiąganym stężeniem produktu leczniczego w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci produktu leczniczego.

Dawkowanie

Pozakonazol dostępny jest także w postaci tabletek dojelitowych o mocy 100 mg, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 300 mg oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 300 mg.
Posaconazol w postaci tabletek na ogół zapewnia wyższe stężenie produktu leczniczego w osoczu niż posaconazol 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 spożywania 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 początkowa 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 dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Posaconazole AHCL 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 dawki produktu leczniczego, każdą dawkę produktu Posaconazole AHCL 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 (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu Posaconazole AHCL należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek^3 w mm^3.

Specjalne grupy pacjentów

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

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

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

Sposób podawania

Podanie doustne
Przed podaniem zawiesina doustna musi być dokładnie wymieszana. Jeśli w butelce widoczny jest jakikolwiek osad, należy nią energicznie potrząsać przez co najmniej 10 sekund.
Na rynku dostępne są inne preparaty zawierające pozakonazol do stosowania w pierwotnym leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

Toksyczność dla wątroby

W czasie stosowania pozakonazolu zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. niewielkie lub umiarkowane zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, stężenia bilirubiny całkowitej, i (lub) zapalenie wątroby manifestujące się klinicznie). Podwyższone wyniki prób wątrobowych na ogół wracały do normy po zaprzestaniu leczenia, a w niektórych przypadkach dochodziło do ich normalizacji bez przerywania leczenia. Cięższe reakcje ze strony wątroby, w tym przypadki zgonów, występowały rzadko. Pozakonazol należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na niewielkie doświadczenie kliniczne oraz możliwość występowania wyższych stężeń pozakonazolu w osoczu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie czynności wątroby

Badania czynności wątroby należy wykonać na początku leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Postępowanie powinno obejmować laboratoryjne oznaczania parametrów czynności wątroby (zwłaszcza prób wątrobowych i bilirubiny). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

Wydłużenie odstępu QTc

Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno stosować z innymi lekami, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z warunkami sprzyjającymi występowaniu zaburzeń rytmu serca, do których należy:

- Wrodzony lub nabyty zespół wydłużonego odstępu QTc
- Kardiomiopatia, zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności mięśnia sercowego
- Bradykardia zatokowa
- Współistniejące objawowe zaburzenia rytmu serca
- Jednoczesne przyjmowanie leków, mogących wydłużać odstęp QTc (innych niż wymienione w punkcie 4.3).

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

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) powinno być rozważane tylko wówczas, gdy jest to absolutnie konieczne. Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepiny metabolizowanej przez CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Toksyczne oddziaływanie winkrystyny

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

Toksyczne oddziaływanie wenetoklaksu

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A, w tym pozakonazolu z substratem CYP3A4 wenetoklaksem może zwiększać działanie toksyczne wenetoklaksu, w tym ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. 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

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

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

Glikol propylenowy
Produkt leczniczy zawiera do 5,2 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml zawiesiny.

Sodu benzoesan
Produkt leczniczy zawiera 11,4 mg sodu benzoesanu (E211) w 5 ml zawiesiny.

Kwas benzoesowy
Produkt leczniczy zawiera do 0,114 mg kwasu benzoesowego (E210) w 5 ml zawiesiny.

Glukoza
Produkt leczniczy zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy -galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 5 ml zawiesiny, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na pozakonazol

Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez glikoproteinę P (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.

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 innych induktorów (np. ryfampicyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Patrz również poniżej odnośnie wpływu pozakonazolu na stężenie ryfabutyny w osoczu.

Efawirenz

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

Fenytoina

Po podaniu fenytoiny (200 mg raz na dobę) C_{max} i AUC pozakonazolu 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 H_2 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. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać stosowania pozakonazolu z antagonistami receptora H_2. Podobnie podawanie 400 mg pozakonazolu z esomeprazolem (40 mg na dobę) prowadziło do zmniejszenia wartości C_{max} i AUC o odpowiednio 46% i 32% w porównaniu z parametrami określonymi podczas podawania samego pozakonazolu w dawce 400 mg. Jeżeli jest 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).

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 zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta, 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 oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Równoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsades de pointes* (patrz punkt 4.3).

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA, metabolizowane przez CYP3A4 (*np. symwastatyna, lowastatyna i atorwastatyna)*
Pozakonazol może istotnie zwiększać stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu, metabolizowanych przez CYP3A4. Należy przerwać leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA w czasie stosowania pozakonazolu, ponieważ zwiększenie stężenia statyn jest wiązane z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz punkt 4.3).

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

Ryfabutyna
Pozakonazol zwiększał C_{max} i AUC ryfabutyny odpowiednio o 31% i 72%. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i ryfabutyny, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz również powyżej odnośnie wpływu ryfabutyny na stężenie pozakonazolu w osoczu). W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi i działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem stężenia ryfabutyny (np. zapalenia błony naczyniowej oka).

Syrolimus
U zdrowych osób, wielokrotne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę przez 16 dni) zwiększało C_{max} i AUC syrolimusu (pojedyncza dawka 2 mg) odpowiednio średnio 6,7-krotnie i 8,9-krotnie (zakres od 3,1 do 17,5- krotnie). Działanie pozakonazolu na syrolimus u pacjentów nie jest znane, jednakże oczekuje się, że będzie zmienne z uwagi na fakt zróżnicowanej ekspozycji pacjentów na działanie pozakonazolu. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu i syrolimusu nie jest zalecane i należy go unikać, jeśli tylko jest to możliwe. Jeśli jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, zalecane jest, żeby dawka syrolimusu została znacznie zmniejszona w momencie rozpoczynania terapii pozakonazolem. Należy również bardzo często monitorować minimalne stężenia syrolimusu w pełnej krwi. Stężenie syrolimusu należy oznaczać w momencie rozpoczęcia leczenia pozakonazolem, w czasie trwania leczenia oraz po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio dostosowywać dawkę syrolimusu. Należy zaznaczyć, że podczas jednoczesnego stosowania pozakonazolu i syrolimusu, zależność między minimalnym stężeniem syrolimusu i AUC ulega zmianie. W wyniku tego stężenie syrolimusu może osiągnąć poziom poniżej stężeń terapeutycznych. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia leku oraz zwracać szczególną uwagę na objawy kliniczne, parametry laboratoryjne i biopsje tkankowe.

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

Takrolimus
Pozakonazol zwiększa C_{max} i AUC takrolimusu (0,05 mg/kg mc. w dawce pojedynczej) odpowiednio o 121% i 358%. W badaniach klinicznych dotyczących skuteczności pozakonazolu stwierdzono występowanie istotnej klinicznie interakcji prowadzącej do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia pozakonazolem. W przypadku rozpoczęcia stosowania pozakonazolu u pacjentów leczonych takrolimusem, należy zmniejszyć dawkę takrolimusu (np. do około jednej trzeciej podawanej dawki). Następnie należy dokładnie monitorować stężenie takrolimusu we krwi w czasie leczenia pozakonazolem i po jego zakończeniu. Jeśli jest to konieczne, należy odpowiednio dostosowywać dawkę takrolimusu.

Inhibitory proteazy HIV
Ponieważ inhibitory proteazy HIV są substratami dla CYP3A4, można się spodziewać, że pozakonazol będzie zwiększał stężenie tych leków antyretrowirusowych w osoczu. Jednoczesne podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem (300 mg jeden raz na dobę) przez 7 dni u zdrowych osobników zwiększało C_{max} i AUC atazanawiru średnio odpowiednio 2,6-krotnie oraz 3,7-krotnie (w zakresie od 1,2 do 26-krotnie). Po jednoczesnym podawaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (400 mg dwa razy na dobę) z atazanawirem i rytonawirem (300/100 mg na dobę) przez siedem dni u zdrowych osobników C_{max} i AUC atazanawiru zwiększało się średnio odpowiednio 1,5-krotnie i 2,5-krotnie (zakres od 0,9 do 4,1-krotnie).
Włączeniu pozakonazolu do terapii atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie stężeń bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksycznych związanych z działaniem leków antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4
W badaniu na zdrowych ochotnikach, podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg jeden raz na dobę przez 10 dni) zwiększało AUC midazolamu podawanego dożylnie (0,05 mg/kg) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, wielokrotne dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) zwiększały C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie (pojedyncza dawka 0,4 mg) odpowiednio średnio 1,3-krotnie i 4,6-krotnie (zakres od 1,7 do

6,4-krotnie). Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej podawany w dawce 400 mg dwa razy na dobę przez 7 dni zwiększał C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie odpowiednio 1,6-i 6,2-krotnie (zakres od 1,6 do 7,6-krotnie). Obie dawki pozakonazolu zwiększały C_{max} i AUC midazolamu podawanego doustnie (pojedyncza dawka doustna 2 mg) odpowiednio 2,2- i 4,5-krotnie. Dodatkowo, jednocześnie podawany pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin.
Jeśli pozakonazol jest stosowany jednocześnie z benozdiazepinami, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam), należy rozważyć dostosowanie dawki z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące kanały wapniowe, metabolizowane przez CYP3A4 (np. diltiazem, werapamil, nifedypina, nizoldypina)
W czasie jednoczesnego stosowania z pozakonazolem zaleca się częste monitorowanie działań niepożądanych i toksyczności, związanych z lekami blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki 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 rozpoczynając lub kończąc leczenie pozakonazolem.

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

Kwas all-trans-retynowy (ang. 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 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 ciężarnym, chyba że potencjalne korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Pozakonazol przenika do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie badano wydzielania pozakonazolu z mlekiem ludzkim. Podczas leczenia pozakonazolem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Pozakonazol nie wpływał na płodność szczurów płci męskiej w dawkach do 180 mg/kg (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 (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 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

Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniono u >2400 pacjentów i zdrowych ochotników włączonych do badań klinicznych, oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych, związanych z leczeniem należały: nudności, wymioty, biegunka, gorączka i zwiększenie 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	neutropenia
Niezbyt często:	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony
Rzadko:	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	reakcje alergiczne
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko:	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt często:	hiperglikemia, hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne Niezbyt często: Rzadko:	 nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu, zaburzenia psychotyczne, depresja
Zaburzenia układu nerwowego Często: Niezbyt często: Rzadko:	 parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie
Zaburzenia oka Niezbyt często: Rzadko:	 nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku podwójne widzenie, mroczki
Zaburzenia ucha i błędnika Rzadko:	 uszkodzenie słuchu
Zaburzenia serca Niezbyt często: Rzadko:	 zespół wydłużonego QT[§], nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym[§], kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe nadkomorowe skurcze, tachykardia *torsade de pointes*, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał
Zaburzenia naczyniowe Często: Niezbyt często: Rzadko:	 nadciśnienie tętnicze niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych zator płuc, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyt często: Rzadko:	 kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często: Niezbyt często: Rzadko:	 nudności wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, oddawanie gazów, zaparcie, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często: Niezbyt często: Rzadko:	 wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP) uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, asteriksje
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: Niezbyt często:	 wysypka, świąd owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie

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

* W oparciu o działania niepożądane stwierdzane po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych i 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).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 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 triazolu i tetrazolu, 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 jest aktywny wobec *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*; jednakże dane kliniczne są obecnie zbyt ograniczone, aby ocenić skuteczność pozakonazolu przeciwko tym drobnoustrojom.

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

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

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

Wartości ECOFF wg EUCAST:
- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/l,
- *Aspergillus fumigatus*: 0,5 mg/l,
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/l,
- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/l,
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/l.

Obecnie brak wystarczających danych, aby określić kliniczne wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości (ang. CBP, clinical breakpoints) dla *Aspergillus* spp. Wartości ECOFF nie są tożsame z wartościami klinicznych stężeń granicznych.

Wartości graniczne do oznaczania lekowrażliwości

Określone przez EUCAST wartości graniczne MIC do oznaczania wrażliwości na pozakonazol [wrażliwy (S), oporny (R)]:
- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/l, R > 0,06 mg/l

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

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

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwgrzybiczymi

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

Zależności farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne

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

Doświadczenie kliniczne

Podsumowanie badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej

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

Jak przedstawiono w Tabeli 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 z grupą kontrolną i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną kontrolą należy oceniać ostrożnie.

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 mniej znane oraz nieznane gatunki.

Fusarium spp.
11 z 24 pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana leczenia wynosiła 124 dni, a maksymalny czas leczenia 212 dni. Wśród osiemnastu pacjentów, którzy nie tolerowali lub mieli zakażenie oporne na amfoterycynę B lub itrakonazol, siedmiu pacjentów uznano za reagujących na leczenie.

Chromoblastomikoza/Grzybniak
9 z 11 pacjentów leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana leczenia wynosiła 268 dni, a maksymalny czas leczenia 377 dni. Pięciu z wyżej wymienionych pacjentów miało chromoblastomikozę wywołaną przez *Fonsecaea pedrosoi,* natomiast u 4 zdiagnozowano grzybniaka, spowodowanego głównie zakażeniem gatunkami z rodzaju *Madurella*.

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

Leczenie wrażliwej na azole kandydozy jamy ustnej i gardła. (ang. OPC, Oropharyngeal Candidiasis)
Randomizowane, zaślepione ze strony oceniającego, kontrolowane badanie wykonano u pacjentów z wrażliwą na azole kandydozą jamy ustnej i gardła, zakażonych HIV (przed rozpoczęciem leczenia od większości pacjentów izolowano *C. albicans*). Główną 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 w 4 tygodnie po zakończeniu 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 w 4 tygodnie po zakończeniu 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 (ang. IFIs, Invasive Fungal Infections) (Badania 316 i 1899)
Wykonano dwa randomizowane, kontrolowane badania profilaktycznego stosowania u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

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

W randomizowanym, zaślepionym dla oceniającego badaniu 1899 porównywano pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg trzy razy na dobę) z flukonazolem w postaci zawiesiny (400 mg raz na dobę) lub 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. Głównym punktem końcowym, określającym skuteczność były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w czasie leczenia. Ocenę wykonywał niezależny, zewnętrzny zespół ekspertów, nieznający stosowanego leczenia u poszczególnych pacjentów.
Głównym drugorzędowym punktem końcowym były udowodnione lub prawdopodobne przypadki IFI w 100 dni po randomizacji. Najczęstszą chorobą podstawową była nowozdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (435/602; [72%]). Średni czas leczenia wynosił 29 dni dla pozakonazolu i 25 dni dla flukonazolu i 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**
Liczba (%) 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 (1899); FLU (316).
b: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego + 7 dni; w badaniu 316 był to okres od podania pierwszej dawki do podania ostatniej dawki badanego produktu leczniczego +7 dni.
c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od początku leczenia do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.
d: Wszyscy randomizowani.
e: Wszyscy leczeni.

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

c: W badaniu 1899 był to okres od randomizacji do dnia 100. po randomizacji; w badaniu 316 był to okres od początku leczenia do 111. dnia po rozpoczęciu leczenia.
d: Wszyscy randomizowani.
e: Wszyscy leczeni.

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

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

Dzieci i młodzież

Nie można zalecić żadnej dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej do stosowania u dzieci i młodzieży. Określono jednak bezpieczeństwo stosowania i skuteczność innych postaci farmaceutycznych pozakonazolu (pozakonazol dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej; pozakonazol koncentrat 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 badania EKG

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana wartości T_{max} dla pozakonazolu wynosi 3 godziny (pacjenci po posiłku). Farmakokinetyka pozakonazolu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym z bogatotłuszczowym 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 zwiększenia stężenia leku. 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 stężenie pozakonazolu w surowicy 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 bogatotłuszczowego (~ 50 gramów tłuszczu) było istotnie zwiększone w porównaniu do podania przed posiłkiem, z C_{max} oraz AUC wzrastającymi odpowiednio o około 330% i 360%. Wartość AUC dla pozakonazolu jest: około 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 preparatem odżywczym (14 mg 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 znikomą ilość. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

Eliminacja

Wydalanie pozakonazolu przebiega wolno, zaś średni okres półtrwania ($t_{½}$) 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 niezmieniony 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 osiągany jest po 7 do 10 dniach podawania leku.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Dzieci (w wieku < 18 lat)
Po podaniu dawki wynoszącej 800 mg pozakonazolu na dobę w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie najmniejsze stężenie leku w osoczu u 12 pacjentów w wieku 8-17 lat (776 ng/ml) było zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku 18-64 lat (817 ng/ml). Podobnie, w badaniach profilaktyki u 10 młodocianych pacjentów (w wieku 13-17 lat) średnie stężenie pozakonazolu oznaczane w stanie stacjonarnym (Cav) było podobne do Cav u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat). W badaniu z udziałem 136 pacjentów pediatrycznych 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 (Cav w dniu 7. między 500 ng/ml–2500 ng/ml). Ekspozycje były na ogół wyższe u pacjentów starszych (w wieku 7 do < 18 lat) niż u pacjentów młodszych (w wieku 2 do < 7 lat).

Płeć
Farmakokinetyka pozakonazolu jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku (24 osoby ≥ 65 lat) zaobserwowano zwiększenie C_{max} (26%) i AUC (29%) pozakonazolu w porównaniu z osobami młodszymi (24 badanych między 18. a 45. rokiem życia). Ponadto, w badaniach skuteczności klinicznej profil bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu był podobny u młodszych i starszych pacjentów.

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

Masa ciała
Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z masą ciała. U pacjentów o masie ciała > 120 kg C_{av} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{av} ulega zwiększeniu o 19%.
Sugeruje się zatem, by pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg szczególnie monitorować w celu wykrycia występowania przełomowych zakażeń grzybiczych.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (n=18,

Clcr ≥ 20 ml/min/1,73 m2) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=6, Clcr < 20 ml/min/1,73 m2), wartość AUC dla pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana [> 96% CV (współczynnik wariancji)], w porównaniu z pozostałymi grupami osób z niewydolnością nerek [< 40% CV]. Jednak ze względu na to, że pozakonazol jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, ciężkie zaburzenie czynności nerek prawdopodobnie nie ma wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu, dlatego modyfikacja dawki nie jest zalecana. Pozakonazol nie jest usuwany z ustroju w czasie hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg pozakonazolu w zawiesinie doustnej u pacjentów z łagodnymi (grupa A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (grupa B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi (grupa C w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (sześciu pacjentów w każdej grupie), średnia wartość AUC była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiedniej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego leku i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania leku (t½) był wydłużony z około 27 godzin do 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się modyfikacji dawki leku u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak 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 ≥ 3 miesiące u psów, dla stężeń leku mniejszych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących lek przez rok.
W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla stężeń większych od osiąganych 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 osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania leku szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla stężeń 1,4 razy większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych.
Wykazano zwiększenie 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, rozwój okołoporodowy i poporodowy u szczurów. Wykazano przypadki odchyleń od normy w budowie układu kostnego i wad rozwojowych, dystocji, wydłużenia czasu trwania porodu, zmniejszenia średniej liczebności miotu i zmniejszenia żywotności, dla stężeń mniejszych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. U królików pozakonazol wykazywał działanie embriotoksyczne dla stężeń większych od stężeń, osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Podobnie, jak w przypadku innych leków

przeciwgrzybiczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem leku na steroidogenezę.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksystearynian makrogologlicerolu
Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Symetykon w postaci emulsji [zawierającej polidimetylosiloksan, tristearynian sorbitanu glikolu polietylenowego, metylocelulozę, żel krzemionkowy, stearynian glikolu polietylenowego, kwas sorbinowy (E200), kwas benzoesowy (E210) i kwas siarkowy (E513)]
Guma ksantanowa (E415)
Sodu benzoesan (E211)
Syrop glukozowy
Glicerol (E422)
Tytanu dwutlenek (E171)
Truskawkowy dodatek smakowy (zawierający glikol propylenowy)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy
Po pierwszym otwarciu opakowania: 30 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowaniem bezpośrednim jest butelka ze szkła oranżowego (typu III) zamknięta polipropylenową nakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym i blokadą uniemożliwiającą jej otwarcie przez dziecko. Wypełniona i zabezpieczona butelka zapakowana jest w pudełko tekturowe wraz z polistyrenową łyżeczką z podziałką (o pojemności 2,5 ml i 5 ml), która przeznaczona jest do podawania zawiesiny pacjentowi.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU1/19/1380/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2019 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 kwietnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwy i adresy wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice
Polska

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Hiszpania

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole AHCL 40 mg/ml zawiesina doustna
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 40 mg pozakonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glukozę, sodu benzoesan (E211), kwas benzoesowy (E210), glikol propylenowy (E1520).
Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna.
105 ml
Do opakowania dołączona jest miarka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed użyciem energicznie wstrząsnąć.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej NIE należy stosować zamiennie z pozakonazolem w postaci tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić po 30 dniach od otwarcia opakowania.
Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1380/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Posaconazole AHCL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NALEPKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Posaconazole AHCL 40 mg/ml zawiesina doustna
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 40 mg pozakonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera glukozę, sodu benzoesan (E211), kwas benzoesowy (E210), glikol propylenowy (E1520).
Dalsze informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
105 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed użyciem energicznie wstrząsnąć.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić po 30 dniach od otwarcia opakowania.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1380/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Posaconazole AHCL 40 mg/ml zawiesina doustna
pozakonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Posaconazole AHCL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Posaconazole AHCL
3. Jak przyjmować lek Posaconazole AHCL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Posaconazole AHCL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Posaconazole AHCL i w jakim celu się go stosuje

Lek Posaconazole AHCL zawiera substancję leczniczą o nazwie pozakonazol, który należy do grupy leków przeciwgrzybiczych. Lek ten stosowany jest w zapobieganiu i leczeniu wielu rodzajów zakażeń wywołanych przez grzyby.

Lek ten działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Lek Posaconazole AHCL może być stosowany u dorosłych w leczeniu wymienionych niżej zakażeń grzybiczych, kiedy inne leki przeciwgrzybicze nie działają lub nie mogą być dłużej przyjmowane:
- zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Aspergillus*, które nie reagują na leki przeciwgrzybicze – amfoterycynę B lub itrakonazol, lub w przypadku, gdy leczenie tymi lekami musi być przerwane;
- zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Fusarium*, które nie reagują na amfoterycynę B lub itrakonazol, lub w przypadku, gdy leczenie tymi lekami musi być przerwane;
- zakażeń wywołanych przez grzyby, i zwanych chromoblastomikozą i grzybniakiem, które nie reagują na leczenie itrakonazolem lub w przypadku, gdy leczenie itrakonazolem musi być przerwane;
- zakażeń wywołanych przez grzyby zwane *Coccidioides*, które nie reagują na jeden lub więcej z następujących leków – amfoterycyna B, itrakonazol lub flukonazol, lub w przypadku gdy leczenie tymi lekami musi być przerwane;
- nieleczonych wcześniej zakażeń jamy ustnej i gardła (znanych jako pleśniawki), spowodowanych przez grzyby zwane *Candida*.

Lek ten może być również stosowany profilaktycznie w celu zapobieżenia zakażeniom grzybiczym u dorosłych, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju takich zakażeń, np.:
- u pacjentów, u których układ odpornościowy jest osłabiony w wyniku chemioterapii stosowanej z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego;
- u pacjentów stosujących wysokodawkową terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Posaconazole AHCL

Kiedy nie przyjmować leku Posaconazole AHCL:
- jeśli pacjent ma uczulenie na pozakonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje terfenadynę, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantrynę, chinidynę, jakiekolwiek leki zawierające alkaloidy sporyszu, takie jak ergotamina lub dihydroergotamina, albo statyny takie jak symwastatyna, atorwastatyna lub lowastatyna.
- jeśli pacjent rozpoczął leczenie wenetoklaksem lub dawkowanie wenetoklaksu jest powoli zwiększane w ramach terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. CLL, chronic lymphocytic leukaemia).

Nie należy stosować leku Posaconazole AHCL, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Posaconazole AHCL, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Więcej informacji na ten temat, w tym informacje dotyczące innych leków mogących wchodzić w interakcje z lekiem Posaconazole AHCL, podano niżej w punkcie „Posaconazole AHCL a inne leki".

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Posaconazole AHCL należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na inny lek przeciwgrzybiczy, taki jak ketokonazol, flukonazol, itrakonazol lub worykonazol;
- jeśli u pacjenta występują obecnie lub występowały w przeszłości schorzenia wątroby. W trakcie przyjmowania tego leku może być konieczne wykonywanie badań krwi.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka biegunka lub silne wymioty, które mogą osłabić skuteczność działania tego leku;
- jeśli u pacjenta w zapisie EKG stwierdza się zaburzenia rytmu serca, które wskazują na wydłużenie odstępu QTc;
- jeśli u pacjenta rozpoznano osłabienie mięśnia sercowego lub niewydolność serca;
- jeśli u pacjenta stwierdzono znaczne spowolnienie akcji serca;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca;
- jeśli u pacjenta występują nieprawidłowe zmiany poziomu potasu, magnezu lub wapnia we krwi;
- jeśli pacjent przyjmuje winkrystynę, winblastynę i inne „alkaloidy barwinka" (leki stosowane w leczeniu raka).
- jeśli pacjent przyjmuje wenetoklaks (lek stosowany w leczeniu chorób nowotworowych).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Posaconazole AHCL należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli podczas przyjmowania leku Posaconazole AHCL wystąpi ciężka biegunka lub silne wymioty, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki ze względu na możliwość osłabienia działania leku. Więcej informacji na ten temat podano w punkcie 4.

Podczas leczenia należy unikać ekspozycji na słońce. Ważne jest, aby zakrywać odsłonięte na słońce obszary skóry odzieżą ochronną i stosować krem przeciwsłoneczny o wysokim współczynniku ochrony przeciwsłonecznej (ang. SPF, Sun Protection Factor), ponieważ może wystąpić zwiększona wrażliwość skóry na promienie słoneczne UV (ang. Ultraviolet).

Dzieci
Leku Posaconazole AHCL w postaci zawiesiny doustnej nie należy stosować u dzieci i młodzieży (w wieku 17 lat i młodszych).

Posaconazole AHCL a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Posaconazole AHCL, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- terfenadynę (stosowaną w leczeniu uczulenia),
- astemizol (stosowany w leczeniu uczulenia),
- cyzapryd (stosowany w leczeniu dolegliwości żołądkowych),
- pimozyd (stosowany w leczeniu objawów zespołu Touretta i chorób psychicznych),
- halofantrynę (stosowaną w leczeniu malarii),
- chinidynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń rytmu serca).

Lek Posaconazole AHCL może spowodować zwiększenie poziomu tych leków we krwi i w konsekwencji poważne zmiany rytmu serca;
- jakiekolwiek leki zawierające alkaloidy sporyszu, takie jak ergotamina lub dihydroergotamina, stosowane w leczeniu migrenowych bólów głowy. Lek Posaconazole AHCL może spowodować zwiększenie poziomu tych leków we krwi, co może prowadzić do znacznego ograniczenia dopływu krwi do palców dłoni lub stóp i w konsekwencji ich uszkodzenia;
- statyn, takich jak symwastatyna, atorwastatyna lub lowastatyna, stosowanych w celu obniżenia wysokiego poziomu cholesterolu.
- wenetoklaks stosowany na początku leczenia pewnego rodzaju nowotworu zwanego przewlekłą białaczką limfocytową (ang. CLL, chronic lymphocytic leukaemia).

Nie należy stosować leku Posaconazole AHCL, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Inne leki</u>
Należy zapoznać się z powyższą listą leków, których nie wolno stosować w czasie leczenia lekiem Posaconazole AHCL. Poza lekami wymienionymi powyżej są inne leki, których stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Ryzyko to może być większe, gdy stosuje się je z lekiem Posaconazole AHCL. Należy się upewnić, że lekarz prowadzący został poinformowany o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta (wydawanych na receptę i bez recepty).

Niektóre leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku Posaconazole AHCL poprzez zwiększenie stężenia leku Posaconazole AHCL we krwi.

Następujące leki mogą spowodować obniżenie poziomu leku Posaconazole AHCL we krwi i w ten sposób zmniejszyć jego skuteczność leku Posaconazole AHCL:
- ryfabutyna i ryfampicyna (stosowane w leczeniu pewnych zakażeń). Osoby przyjmujące ryfabutynę powinny wykonać badania krwi i zwracać uwagę na możliwe działania niepożądane ryfabutyny;
- fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub prymidon (stosowane w leczeniu lub w profilaktyce napadów drgawkowych);
- efawirenz i fosamprenawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- leki stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu w żołądku, takie jak: cymetydyna i ranitydyna lub omeprazol i podobne leki zwane inhibitorami pompy protonowej;
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym).

Lek Posaconazole AHCL może prawdopodobnie zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niektórych leków poprzez zwiększenie stężenia tych leków we krwi. Do tych leków należy zaliczyć:
- winkrystynę, winblastynę i inne alkaloidy barwinka (stosowane w leczeniu chorób nowotworowych);
- wenetoklaks (stosowany w leczeniu chorób nowotworowych);
- cyklosporynę (stosowaną podczas operacji przeszczepienia narządu lub po niej);
- takrolimus i syrolimus (stosowane podczas operacji przeszczepienia narządu lub po niej);
- ryfabutynę (stosowaną w leczeniu pewnych zakażeń);
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV zwane inhibitorami proteazy (w tym lopinawir i atazanawir przyjmowane jednocześnie z rytonawirem);
- midazolam, triazolam, alprazolam lub inne benzodiazepiny (stosowane jako leki uspokajające lub

rozluźniające mięśnie);
- diltiazem, werapamil, nifedypinę, nisoldypinę lub inne blokery kanału wapniowego (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi);
- digoksynę (stosowaną w leczeniu niewydolności serca);
- glipizyd lub inne pochodne sulfonylomocznika (stosowane w celu obniżenia wysokiego poziomu cukru we krwi).
- kwas all-trans-retynowy (ang. ATRA, all-trans retinoic acid), zwany także tretynoiną (stosowany w leczeniu pewnych nowotworów krwi).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku Posaconazole AHCL należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Posaconazole AHCL z jedzeniem i piciem
Jeżeli jest to możliwe, aby poprawić wchłanianie pozakonazolu należy go przyjmować podczas spożywania albo zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Posaconazole AHCL"). Brak danych dotyczących wpływu alkoholu na pozakonazol.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, wówczas przed rozpoczęciem stosowania leku Posaconazole AHCL powinna powiadomić lekarza.
Nie należy stosować leku Posaconazole AHCL w ciąży, chyba że tak zaleci lekarz.
Kobiety, w wieku rozrodczym, powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania tego leku. W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Posaconazole AHCL należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Nie wolno karmić niemowlęcia piersią w trakcie przyjmowania leku Posaconazole AHCL, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do pokarmu kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Podczas przyjmowania leku Posaconazole AHCL mogą wystąpić takie objawy, jak zawroty głowy, senność lub niewyraźne widzenie, które mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwania maszyn. W takim przypadku nie wolno prowadzić pojazdów, posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn i należy zwrócić się do lekarza.

Lek Posaconazole AHCL zawiera glukozę
Lek Posaconazole AHCL zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny.. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Posaconazole AHCL zawiera sód
Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, co oznacza, że jest on praktycznie „wolny od sodu".

Lek Posaconazole AHCL zawiera glikol propylenowy
Lek ten zawiera do 5,2 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml zawiesiny.

Lek Posaconazole AHCL zawiera sodu benzoesan
Lek ten zawiera 11,4 mg sodu benzoesanu (E211) w 5 ml zawiesiny.

Lek Posaconazole AHCL zawiera kwas benzoesowy
Lek ten zawiera do 0,114 mg kwasu benzoesowego (E210) w 5 ml zawiesiny.

3. Jak przyjmować lek Posaconazole AHCL

Nie wolno przyjmować zamiennie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej i pozakonazolu w postaci tabletek, ani w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej bez

konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. Może to prowadzić do braku skuteczności lub zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz prowadzący będzie monitorował reakcję i stan pacjenta, aby ocenić, jak długo należy podawać lek Posaconazole AHCL i czy nie należy zmienić dawki dobowej.

Tabela poniżej pokazuje zalecane dawki i czas trwania leczenia, które zależą od rodzaju zakażenia występującego u pacjenta i mogą zostać dostosowane indywidualnie przez lekarza. Nie należy samemu dostosowywać dawki lub zmieniać dawki zaleconej bez konsultacji z lekarzem.

Jeżeli jest to możliwe, pozakonazol należy przyjmować podczas spożywania albo natychmiast po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego.

Wskazanie	**Zalecana dawka i czas trwania leczenia**
Leczenie opornych zakażeń grzybiczych (*Invasive aspergillosis, Fusariosis, Chromoblastomycosis/Mycetoma, Coccidioidomycosis)*	Zalecana dawka wynosi 200 mg (jedna miarka 5 ml) cztery razy na dobę. Jeśli lekarz tak zaleci, można stosować alternatywnie 400 mg (10 ml) dwa razy na dobę podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku lub preparatu odżywczego.
Pierwsze leczenie pleśniawek	Pierwszego dnia leczenia 200 mg (1 miarka 5 ml) raz na dobę. W kolejne dni 100 mg (2,5 ml) raz na dobę.
Zapobieganie poważnym zakażeniom grzybiczym	200 mg (1 miarka 5 ml) 3 razy na dobę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Posaconazole AHCL
W przypadku zażycia zbyt dużej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem służby zdrowia.

Pominięcie przyjęcia leku Posaconazole AHCL
W razie nie przyjęcia dawki leku należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z ustaleniami. Jednakże, jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało niewiele czasu, należy przyjąć dawkę leku zgodnie z ustaleniami. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej ciężkich działań niepożądanych, ponieważ może być potrzebna natychmiastowa pomoc medyczna:
- nudności lub wymioty, biegunka;
- objawy niewydolności wątroby – do tych objawów zalicza się zażółcenie skóry lub twardówek (białkówek) oczu, nietypowo ciemną barwę moczu lub jasne zabarwienie stolca, nudności występujące bez przyczyny, dolegliwości żołądkowe, utratę apetytu, nietypowe zmęczenie lub osłabienie, wzrost aktywności enzymów wątrobowych wykazany w badaniach krwi;
- reakcja alergiczna.

Inne działania niepożądane
Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych

niżej działań niepożądanych:

Częste: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób
- zmiana poziomu soli we krwi wykazana w badaniach krwi – do jej objawów zalicza się uczucie dezorientacji lub osłabienie;
- nieprawidłowe czucie skórne, w tym uczucie drętwienia, mrowienia, świądu, gęsiej skórki, kłucia lub pieczenia;
- ból głowy;
- niski poziom potasu wykazany w badaniach krwi;
- niski poziom magnezu wykazany w badaniach krwi;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- utrata apetytu, ból żołądka lub rozstrój żołądka, gazy, suchość w jamie ustnej, zaburzenia odczuwania smaku;
- zgaga (uczucie pieczenia w klatce piersiowej i gardle);
- wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby liczby neutrofili, czyli białych krwinek (neutropenia), które może zwiększyć podatność na zakażenia;
- gorączka;
- uczucie osłabienia, zawroty głowy, zmęczenie lub senność;
- wysypka;
- świąd;
- zaparcie;
- dyskomfort w odbytnicy.

Niezbyt częste: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób
- niedokrwistość – do jej objawów zalicza się bóle głowy, uczucie zmęczenia lub zawroty głowy, duszność lub zblednięcie skóry oraz niski poziom hemoglobiny wykazany w badaniach krwi;
- wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), które może prowadzić do występowania krwawień;
- wykazane w badaniach krwi zmniejszenie liczby leukocytów, czyli rodzaju białych krwinek (leukopenia), które może zwiększyć podatność na zakażenia;
- zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, czyli rodzaju białych krwinek (eozynofilia), które może mieć związek ze stanem zapalnym;
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- zaburzenia rytmu serca;
- drgawki;
- uszkodzenie nerwów (neuropatia);
- nieprawidłowy rytm serca wykazany w zapisie EKG, kołatanie serca, spowolnione lub przyspieszone bicie serca, podwyższone lub obniżone ciśnienie krwi;
- obniżone ciśnienie krwi;
- zapalenie trzustki, które może powodować silny ból brzucha;
- niedotlenienie śledziony (zawał śledziony) – może to powodować silny ból brzucha;
- poważne zaburzenia czynności nerek – do ich objawów zalicza się zmniejszenie lub zwiększenie ilości moczu, albo zmianę barwy moczu;
- wysoki poziom kreatyniny w moczu wykazany w badaniach krwi;
- kaszel, czkawka;
- krwawienia z nosa;
- silny i ostry ból w klatce piersiowej pojawiający się podczas wdechu (ból opłucnowy);
- powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia);
- osłabienie czucia, zwłaszcza skórnego;
- drżenie;
- podwyższenie lub obniżenie poziomu cukru we krwi;
- niewyraźne widzenie, nadwrażliwość na światło;
- wypadanie włosów (łysienie);
- owrzodzenie jamy ustnej;
- dreszcze, ogólne złe samopoczucie;
- dolegliwości bólowe, ból pleców lub szyi, ból ramion i nóg;
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki);
- zaburzenia miesiączkowania (nieprawidłowe krwawienia z pochwy);

- trudność w zasypianiu (bezsenność);
- częściowa lub całkowita utrata zdolności mówienia;
- obrzęk jamy ustnej;
- dziwaczne sny lub problemy ze snem;
- zaburzenia koordynacji lub równowagi;
- zapalenie błon śluzowych;
- zatkany nos;
- trudności z oddychaniem;
- dyskomfort w klatce piersiowej;
- wzdęcia;
- łagodne do nasilonych nudności, wymioty, kurcze brzucha i biegunka, zwykle spowodowane wirusem, ból brzucha;
- odbijanie się;
- uczucie niepokoju ruchowego.

Rzadkie: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób
- zapalenie płuc – do jego objawów można zaliczyć duszność i odpluwanie wydzieliny o zmienionej barwie;
- wysokie ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne), które może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia płuc i serca;
- zaburzenia krwi, takie jak nietypowe krzepnięcie krwi lub wydłużenie czasu krwawienia;
- ciężkie reakcje alergiczne, w tym rozległa wysypka pęcherzowa i złuszczanie się skóry;
- zaburzenia psychiczne, takie jak słyszenie głosów i widzenie nieistniejących rzeczy;
- omdlenia;
- problemy z myśleniem lub mówieniem, gwałtowne, niekontrolowane ruchy kończyn, zwłaszcza rąk;
- udar mózgu – do jego objawów można zaliczyć ból, osłabienie, drętwienie lub mrowienie kończyn;
- pojawienie się ubytku lub mroczka (ciemnej plamy) w polu widzenia;
- niewydolność serca lub zawał serca, który może prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci, zaburzenia rytmu serca powodujące nagły zgon;
- obecność skrzeplin krwi w naczyniach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) – do jej objawów można zaliczyć silny ból lub obrzęki nóg;
- obecność skrzeplin krwi w naczyniach płuc (zatorowość płucna) – do jej objawów można zaliczyć duszność lub ból w czasie oddychania;
- krwawienie z żołądka lub jelit – do jego objawów można zaliczyć krwawe wymioty lub obecność krwi w stolcu;
- niedrożność jelit, a zwłaszcza jelita krętego. Niedrożność uniemożliwia przesuwanie się zawartości jelit do dolnego odcinka przewodu pokarmowego (jelita grubego). Do jej objawów można zaliczyć uczucie wzdęcia, wymioty, ciężkie zaparcie, utratę apetytu i skurcze jelit;
- zespół hemolityczno-mocznicowy, w którym dochodzi do rozpadu czerwonych krwinek (hemolizy). Może mu towarzyszyć niewydolność nerek;
- pancytopenia, czyli zmniejszenie liczby wszystkich krwinek (krwinek białych, czerwonych i płytek krwi) wykazane w badaniach krwi;
- duże fioletowe wylewy pod skórą (zakrzepowa plamica małopłytkowa);
- obrzęk twarzy lub języka;
- depresja;
- podwójne widzenie;
- ból piersi;
- zaburzenia czynności nadnerczy, które mogą powodować osłabienie, zmęczenie, utratę apetytu, zmiany zabarwienia skóry;
- zaburzenia czynności przysadki, które mogą powodować obniżenie poziomu niektórych hormonów we krwi wpływających na czynność męskich lub żeńskich narządów płciowych;
- problemy ze słuchem.
- pseudoaldosteronizm, który może przyczynić się do wysokiego ciśnienia tętniczego krwi z niskim stężeniem potasu (widocznym w badaniu krwi)

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po przyjęciu leku Posaconazole AHCL;
- zaczerwienienie skóry.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych wyżej objawów niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Posaconazole AHCL

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
- Jeśli po ponad 30 dniach po pierwszym otwarciu butelki pozostanie pewna ilość zawiesiny, nie należy jej stosować. Butelkę zawierającą niezużytą zawiesinę należy zwrócić do apteki, gdzie nabyto lek.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje Co zawiera lek Posaconazole AHCL

Substancją czynną leku jest pozakonazol. Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 40 miligramów pozakonazolu.

Pozostałe składniki to: hydroksystearynian makrogologlicerolu, sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, symetykon w postaci emulsji [zawierającej polidimetylosiloksan, tristearynian sorbitanu glikolu polietylenowego, metylocelulozę, żel krzemionkowy, stearynian glikolu polietylenowego, kwas sorbinowy (E200), kwas benzoesowy (E210) i kwas siarkowy (E513)], guma ksantanowa (E415), sodu benzoesan (E211), syrop glukozowy, glicerol (E422), tytanu dwutlenek (E171), truskawkowy dodatek smakowy (zawierający glikol propylenowy) oraz woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Posaconazole AHCL i co zawiera opakowanie
Lek Posaconazole AHCL ma postać białej do kremowej, łatwo płynącej zawiesiny zapakowanej w butelce wykonanej ze szkła oranżowego. Do każdej butelki dołączona jest miarka do odmierzania 2,5 i 5 ml dawek zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta, Barcelona,
08039 Barcelona
Hiszpania

Wytwórca
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
95-200 Pabianice

Polska

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Hiszpania

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.