ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 40 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny.
Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg benzoesanu sodu (E211) w 5 ml zawiesiny.
Ten produkt leczniczy zawiera do 1,25 mg alkoholu benzylowego w 5 ml zawiesiny.
Ten produkt leczniczy zawiera do 24,75 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml zawiesiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Noxafil 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 produktów leczniczych 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 produktów leczniczych przez pacjenta;
- kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.

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

Produkt leczniczy Noxafil 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 krwiotwórczych komórek macierzystych (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.

W leczeniu pierwotnym inwazyjnej aspergilozy należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz Noxafil tabletki dojelitowe.

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 Noxafil w postaci zawiesiny doustnej a produktem leczniczym Noxafil w postaci tabletek lub produktem leczniczym Noxafil w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej

Produkt leczniczy Noxafil zawiesina doustna nie może być stosowany zamiennie z produktem leczniczym Noxafil w postaci tabletek dojelitowych ani produktem leczniczym Noxafil w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na różnice w częstości dawkowania, stosowania z jedzeniem oraz w osiąganym stężeniu produktu leczniczego w osoczu. Z tego względu, należy przestrzegać specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci produktu leczniczego.

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

Dawkowanie
Produkt leczniczy Noxafil zawiesina doustna jest wskazany wyłącznie u osób dorosłych. Zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie u dorosłych

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia
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 należy podawać podczas spożywania lub zaraz po spożyciu posiłku, albo – u pacjentów nietolerujących standardowych pokarmów – po podaniu preparatu odżywczego.

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia
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 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 należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek na mm^3.

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie przypuszcza się, żeby zaburzenia czynności nerek wpływały na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Noxafil zawiesina doustna jest wskazany wyłącznie u osób dorosłych (≥ 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Dla dzieci i młodzieży dostępne są dwie inne doustne postacie, dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletki.

Sposób podawania
Podanie doustne.

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

Przed podaniem zawiesina doustna musi być dokładnie wymieszana.

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

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych 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 przeciwgrzybiczymi produktami leczniczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne produkty lecznicze z grupy azoli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
W czasie leczenia pozakonazolem zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. łagodne do umiarkowanych 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 (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby
Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na możliwość zwiększenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie odstępu QTc
Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno stosować z innymi produktami leczniczymi, 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 produktów leczniczych, 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 produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon), efawirenz i cymetydyna
Stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenia. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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.

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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Glukoza
Ten produkt leczniczy zawiera około 1,75 g glukozy w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Glukoza zawarta w produkcie leczniczym może wpływać szkodliwie na zęby.

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

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

Alkohol benzylowy
Ten produkt leczniczy zawiera do 1,25 mg alkoholu benzylowego w 5 ml zawiesiny. Alkohol benzylowy może powodować reakcje rzekomoanafilaktyczne. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Glikol propylenowy
Ten produkt leczniczy zawiera do 24,75 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml zawiesiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pozakonazol
Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez 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 produkty lecznicze 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 produktu leczniczego 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 produktów leczniczych, 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 produktu

leczniczego, 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 produkty lecznicze
Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych dożylnie. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta, 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. Jednoczesne podawanie może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsade 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).

Wenetoklaks
W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym w monoterapii, jednoczesne podawanie pozakonazolu w dawce 300 mg, 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).

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 mc.) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, wielokrotne podawanie 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-krotnie 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-krotnie i 4,5-krotnie. Dodatkowo, pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) podawany jednocześnie, wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin.
Z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego, zaleca się rozważenie dostosowania dawki benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) podczas jednoczesnego podawania z pozakonazolem (patrz punkt 4.4) oraz odniesienie się również do ChPL odpowiednich benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4.

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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego, 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 produktów leczniczych 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 leczenia atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie stężeń bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksyczności związanych z działaniem produktów leczniczych antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Produkty lecznicze 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 produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego 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
Kwas ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć właściwe dostosowanie dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

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 mc. (1,7 dawki 400 mg dwa razy na dobę, która została ustalona u człowieka w oparciu o stężenie produktu leczniczego w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników) lub szczurów płci żeńskiej w dawce do 45 mg/kg mc. (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 (lub) obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych z zastosowaniem postaci zawiesiny doustnej, dożylnej i tabletek oraz u dzieci i młodzieży z zastosowaniem postaci dożylnej, tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych 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*

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	Często
	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony	Niezbyt często
	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne	Niezbyt często
	reakcje nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia	Często
	hiperglikemia, hipoglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu	Niezbyt często
	zaburzenia psychotyczne, depresja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku	Często
	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność	Niezbyt często
	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie	Rzadko
Zaburzenia oka	nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku	Niezbyt często
	podwójne widzenie, mroczki	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	uszkodzenie słuchu	Rzadko
Zaburzenia serca	zespół wydłużonego QT§, nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym§, kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia	Niezbyt często
	torsade de pointes, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często
	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu	Niezbyt często
	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	Bardzo często
	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, oddawanie gazów, zaparcia, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy	Często
	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej	Niezbyt często
	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelita	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)	Często
	uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby	Niezbyt często
	niewydolność wątroby[§], cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	Często
	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa	Rzadko
	reakcja nadwrażliwości na światło[§]	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często
	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączki	Niezbyt często
	ból piersi	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia	Często
	obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na produkt leczniczy, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych	Niezbyt często
	obrzęk języka, obrzęk twarzy	Rzadko
Badania diagnostyczne	zmiany stężeń innych produktów leczniczych, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej	Niezbyt często

***** W oparciu o działania niepożądane stwierdzane po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.
[§] Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w zawiesinie doustnej zgłoszono przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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 produktu leczniczego dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe, kod ATC: J02A C04.

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 produktu leczniczego) lub itrakonazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych produktów leczniczych. Rezultaty kliniczne porównywano z wynikami z zewnętrznej grupy kontrolnej, uzyskanymi na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzna grupa kontrolna składała się z 86 pacjentów, leczonych dostępnymi metodami (jak wyżej) głównie w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy została uznana za postać oporną na wcześniejsze leczenie zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w zewnętrznej grupie kontrolnej (79%).

Jak przedstawiono w Tabeli 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 klinicznez 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%)

Fusarium spp.
Jedenastu z 24 pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana 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.

[1] W tym mniej znane oraz nieznane gatunki.

Chromoblastomikoza/Grzybniak
Dziewięciu 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
Jedenastu 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).

Współczyniki 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 itrakonazolu.

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

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

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

Tabela 6. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

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

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

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

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

W badaniu 316 ogólna śmiertelność była podobna (POS, 25%; FLU, 28%); 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
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Noxafil 40 mg/mL zawiesina doustna we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Mediana wartości t_{max} dla pozakonazolu wynosi 3 godziny (pacjenci po posiłku). Farmakokinetyka pozakonazolu 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 produktu leczniczego. 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 produktu leczniczego 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 produkt leczniczy 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 punkt 4.2).

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 produktu leczniczego: 14% znakowanej dawki wydzielane jest z moczem (< 0,2% znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). Stan stacjonarny osiągany jest po 7 do 10 dniach podawania produktu leczniczego.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

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 stosowania 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_{avg} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{avg} 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, Cl_{cr} ≥ 20 ml/min/1,73 m^2) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), wartość AUC dla pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana [> 96% CV (współczynnik zmienności)], 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 dostosowanie dawki nie jest zalecane. Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu za pomocą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z łagodnymi (grupa A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (grupa B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi (grupa C w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (sześciu pacjentów w każdej grupie), średnia wartość AUC była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiedniej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie oznaczano stężeń niezwiązanego produktu leczniczego i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania produktu leczniczego ($t_{½}$) był wydłużony z około 27 godzin do 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu krwi.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych produktów leczniczych 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 produktu leczniczego przez ≥ 3 miesiące u psów, dla ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących produkt leczniczy przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla ekspozycji ogólnoustrojowej większej od uzyskanej 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 produktu leczniczego małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla ekspozycji ogólnoustrojowej 4,6 razy większej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania produktu leczniczego szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla ekspozycji ogólnoustrojowej 1,4 razy większej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio 1,4 i 4,6 razy większej od uzyskanej 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 przeciwgrzybiczych produktów leczniczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem produktu leczniczego na steroidogenezę.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Symetikon
Sodu benzoesan (E211)
Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Glicerol
Guma ksantanowa
Syrop glukozowy
Tytanu dwutlenek (E171)

Syntetyczny dodatek smakowy wiśniowy, zawierający alkohol benzylowy i glikol propylenowy (E1520)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

W nieotwartym opakowaniu: 2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (szkło oranżowe typ IV) zawierająca 105 ml zawiesiny doustnej, zamknięta plastikowym polipropylenowym korkiem z blokadą uniemożliwiającą jego otwarcie przez dziecko wraz z polistyrenową miarką do odmierzenia dwóch objętości: 2,5 ml i 5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa (tabletka)
Pokryta żółtą powłoką tabletka w kształcie kapsułki o długości 17,5 mm, z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Noxafil tabletki dojelitowe jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):
- inwazyjna aspergiloza;
- 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 produktów leczniczych przez pacjenta.

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

Produkt leczniczy Noxafil tabletki dojelitowe jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg (patrz punkt 5.1):
- 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 krwiotwórczych komórek macierzystych (ang, HSCT, hematopoietic stem cell transplant), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

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

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 Noxafil w postaci tabletek, a produktem leczniczym Noxafil w postaci zawiesiny doustnej

Produkt leczniczy Noxafil tabletki nie może być stosowany zamiennie z zawiesiną doustną ze względu na różnice w częstości dawkowania tych dwóch postaci produktu leczniczego, stosowania z jedzeniem oraz w osiąganym stężeniu produktu leczniczego w osoczu. Z tego względu należy przestrzegać specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci produktu leczniczego.

Dawkowanie
Inne postacie produktu leczniczego są dostępne do podawania doustnego i dożylnego.
Produkt leczniczy Noxafil w postaci tabletek na ogół zapewnia wyższe stężenie produktu leczniczego w osoczu niż produkt leczniczy Noxafil w postaci zawiesiny doustnej zarówno na czczo, jak i po posiłku. W celu uzyskania optymalnego stężenia osoczowego lepiej jest zastosować produkt leczniczy Noxafil w postaci tabletek niż w postaci zawiesiny doustnej.
Zalecane dawki dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dla dorosłych podano w Tabeli 1.

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

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

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia
Leczenie inwazyjnej aspergilozy	Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni. Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne.
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	Dawka nasycająca wynosząca 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę. Każdą dawkę można przyjmować niezależnie od posiłków. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek na mm^3.

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie przypuszcza się, żeby zaburzenia czynności nerek wpływały na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane kliniczne nie są dostępne.

Sposób podawania
Podanie doustne

Produkt leczniczy Noxafil tabletki dojelitowe może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od nich (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgniatać, żuć ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.5).

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

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych 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 przeciwgrzybiczymi produktami leczniczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne produkty lecznicze z grupy azoli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
W czasie leczenia pozakonazolem zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. łagodne do umiarkowanych 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 (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby
Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na możliwość zwiększenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie odstępu QTc
Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno stosować z innymi produktami leczniczymi, 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 produktów leczniczych, 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 produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) i efawirenz
Stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenia. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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.

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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pozakonazol
Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez 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 produkty lecznicze 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 produktu leczniczego 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 produktów leczniczych, 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
Nie obserwowano znaczących klinicznie następstw w przypadku stosowania pozakonazolu w tabletkach jednocześnie z produktami leczniczymi zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki pozakonazolu w tabletkach w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej.

<u>Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze</u>
Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych dożylnie. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta.

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)
Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Jednoczesne podawanie może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsade 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).

Wenetoklaks
W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym w monoterapii, jednoczesne podawanie pozakonazolu w dawce 300 mg, 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).

Midazolam i inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4
W badaniu na zdrowych ochotnikach, podawanie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg raz na dobę przez 10 dni) zwiększało AUC midazolamu podawanego dożylnie (0,05 mg/kg mc.) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, podawanie wielokrotnych dawek pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni) zwiększało C_{max} i AUC midazolamu podawanego dożylnie (pojedyncza dawka 0,4 mg) 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-krotnie 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-krotnie i 4,5-krotnie. Dodatkowo, pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) podawany jednocześnie wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin.
Z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego, zaleca się rozważenie dostosowania dawki benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) podczas jednoczesnego podawania z pozakonazolem (patrz punkt 4.4) oraz odniesienie się również do ChPL odpowiednich benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4.

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 produktu

leczniczego 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 produktu leczniczego, 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 produktów leczniczych 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 leczenia atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie stężeń bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksyczności związanych z działaniem produktów leczniczych antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Produkty lecznicze 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 produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych 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
Kwas ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć właściwe dostosowanie dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie wolno podawać kobietom w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają ryzyko dla płodu.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy zachować ostrożność, ponieważ w związku ze stosowaniem pozakonazolu zgłaszano przypadki występowania pewnych działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności itp.), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych z zastosowaniem postaci zawiesiny doustnej, dożylnej i tabletek oraz u dzieci i młodzieży z zastosowaniem postaci dożylnej, tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem (5%) pozakonazolu w postaci tabletek były nudności i biegunka.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania pozakonazolu w postaci tabletek były nudności.

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*

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	Często
	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony	Niezbyt często
	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja alergiczna	Niezbyt często
	reakcja nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia	Często
	hiperglikemia, hipoglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu	Niezbyt często
	zaburzenia psychotyczne, depresja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku	Często
	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenie, afazja, bezsenność	Niezbyt często
	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie	Rzadko
Zaburzenia oka	nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku	Niezbyt często
	podwójne widzenie, mroczki	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	uszkodzenie słuchu	Rzadko
Zaburzenia serca	zespół wydłużonego QT[§], nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym[§], kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia	Niezbyt często
	torsade de pointes, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często
	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu	Niezbyt często
	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	Bardzo często
	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zaparcia, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy	Często
	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustne	Niezbyt często
	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)	Często
	uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby	Niezbyt często
	niewydolność wątroby[§], cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	Często
	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa	Rzadko
	reakcja nadwrażliwości na światło[§]	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często
	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączki	Niezbyt często
	ból piersi	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia	Często
	obrzęki, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na produkt leczniczy, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych	Niezbyt często
	obrzęk języka, obrzęk twarzy	Rzadko
Badania diagnostyczne	zmiany stężeń innych produktów leczniczych, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej	Niezbyt często

* W oparciu o działania niepożądane stwierdzane po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.
§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Podczas obserwacji prowadzonej po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej zgłoszono śmiertelny przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci tabletek, pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oceniono u 31 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat z diagnozą możliwej, prawdopodobnej lub potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy. Profil bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu u dzieci i młodzieży z inwazyjną aspergilozą był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu.

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

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem pozakonazolu w tabletkach.

W czasie badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg/dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami. Przypadkowe przedawkowanie dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie PN069 (leczenie pierwotne inwazyjnej aspergilozy)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu podawanego dożylnie lub doustnie (tabletki) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w randomizowanym, kontrolowanym worykonazolem badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie PN069) z udziałem 575 pacjentów z potwierdzonymi, prawdopodobnymi lub możliwymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi według kryteriów EORTC/MSG.

Pacjenci byli leczeni pozakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Pacjenci z grupy porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) podawanym dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 67 dni (pozakonazol) i 64 dni (worykonazol).

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, intent-to-treat) (złożonej ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego) 288 pacjentów otrzymywało pozakonazol, a 287 pacjentów otrzymywało worykonazol. Populacja wszystkich pacjentów ujętych w analizie statystycznej (ang. FAS, full analysis set population) jest podzbiorem wszystkich pacjentów w populacji ITT, którzy w drodze niezależnego orzekania zostali zaklasyfikowani jako pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą: 163 pacjentów do grupy leczonej pozakonazolem i 171 pacjentów do grupy leczonej worykonazolem. Śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz globalną odpowiedź kliniczną na leczenie w tych dwóch populacjach pacjentów przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

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

	Pozakonazol		**Worykonazol**		
Populacja	N	n (%)	N	n (%)	Różnica* (95% CI)
Śmiertelność w dniu 42. w populacji ITT	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Śmiertelność w dniu 84. w populacji ITT	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Śmiertelność w dniu 42. w populacji FAS	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Śmiertelność w dniu 84. w populacji FAS	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)
* Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochrana-Mantela-Haenszela.					

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

	Pozakonazol		**Worykonazol**		
Populacja	N	Powodzenie leczenia (%)	N	Powodzenie leczenia (%)	Różnica* (95% CI)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 6.	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 12.	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3.4% (-13,9; 7,1)
* Uzyskaną globalną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako przeżycie z częściową lub całkowitą odpowiedzią Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochrana-Mantela-Haenszela.					

Badanie 5615 (badanie pomostowe pozakonazolu w tabletkach)
Nieporównawcze, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pozakonazolu w tabletkach. Badanie 5615 prowadzono w populacji pacjentów podobnej do tej, jaką włączono do programu klinicznego kluczowych badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Dane z badania 5615 dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania ekstrapolowano na istniejące dane (również dane dotyczące skuteczności) zebrane w związku z oceną zawiesiny doustnej.
W skład populacji badania wchodzili: 1) pacjenci z AML lub MDS, u których niedawno stosowano chemioterapię i u których wystąpiła znacząca neutropenia lub można było spodziewać się jej wystąpienia albo 2) pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych stosujący leczenie immunosupresyjne z powodu choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi" lub w ramach profilaktyki tej choroby. Ocenę przeprowadzono w grupach przyjmujących dwie różne dawki: 200 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu terapii, a następnie 200 mg raz na dobę (część IA) i 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu terapii, a następnie 300 mg raz na dobę (część 1B i część 2).

Serię próbek do oceny PK pobrano w pierwszym dniu leczenia oraz w stanie stacjonarnym w ósmym dniu leczenia od wszystkich osób uczestniczących w części 1 i podgrupy osób uczestniczących w części 2. Ponadto kilka próbek do oceny PK pobrano od większej liczby osób w stanie stacjonarnym w ciągu kilku dni przed podaniem następnej dawki (C_{min}). W oparciu o średnie wartości stężeń C_{min} można wyliczyć przewidywane średnie stężenie (C_{avg}) dla 186 osób przyjmujących dawkę 300 mg. Na podstawie analizy PK u pacjentów, u których wyliczono wartość C_{avg}, stwierdzono, że u 81% osób leczonych dawką wynoszącą 300 mg raz na dobę osiągnięto przewidywane średnie stężenie w stanie stacjonarnym pomiędzy 500–2500 ng/ml. U jednej osoby (< 1%) przewidywane C_{avg} nie osiągnęło wartości 500 ng/ml, a u 19% przewidywane C_{avg} przekroczyło 2500 ng/ml. Przewidywane średnie stężenie w stanie stacjonarnym wyniosło przeciętnie 1970 ng/ml.

Tabela 5 przedstawia wartości średniego stężenia (C_{avg}) po podaniu pozakonazolu w tabletkach i pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej w dawkach terapeutycznych przedstawione jako analizę

kwartylową. Poziom ekspozycji (średnie stężenie) jest na ogół wyższy po podaniu pozakonazolu w tabletkach niż po podaniu zawiesiny doustnej, ale częściowo się pokrywa.

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

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

pC_{avg}: przewidywana wartość C_{avg}
C_{avg} = średnie stężenie oznaczane w stanie stacjonarnym
*20 pacjentów przyjmowało dawkę wynoszącą 200 mg raz na dobę (w pierwszym dniu 200 mg dwa razy na dobę)

Wcześniejsze badania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej
Inwazyjna aspergiloza
W nieporównawczym badaniu leczenia ratującego życie (Badanie 0041) oceniano stosowany pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce podzielonej 800 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać produktu leczniczego) lub itrakonazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych produktów leczniczych. Rezultaty kliniczne porównywano z wynikami z zewnętrznej grupy kontrolnej, uzyskanymi na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzna grupa kontrolna składała się z 86 pacjentów, leczonych dostępnymi metodami (jak wyżej) głównie w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy została uznana za postać oporną na wcześniejsze leczenie zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w zewnętrznej grupie kontrolnej (79%).
Jak przedstawiono w Tabeli 6. dobra odpowiedź (pełne lub częściowe wyleczenie) pod koniec leczenia wystąpiła u 42% pacjentów otrzymujących pozakonazol, w porównaniu z 26% pacjentów z grupy zewnętrznej. Jednakże nie było to prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną i dlatego wszystkie porównania z zewnętrzną kontrolą należy oceniać ostrożnie.

Tabela 6. Całkowita skuteczność pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej oceniana na zakończenie leczenia inwazyjnej aspergilozy w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną

	Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej		**Zewnętrzna grupa kontrolna**	
Odpowiedź na leczenie ogółem	45/107 (42%)		22/86 (26%)	
Powodzenie leczenia w zależności od rodzaju drobnoustrojów Wszystkie przypadki potwierdzone w badaniach mykologicznych *Aspergillus* spp.[2]	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%)

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

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

Kokcydioidomikoza
Jedenastu z 16 pacjentów leczono skutecznie (pełne lub częściowe ustąpienie 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.

Badania C/I98-316 i P01899 (zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym, ang. IFI)
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.

[2]W tym mniej znane lub nieznane gatunki.

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 itrakonazolu.

W obu badaniach najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza. Patrz Tabela 7 i Tabela 8, w których zebrano wyniki z obu badań. U pacjentów otrzymujących profilaktycznie pozakonazol, w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych, występowało mniej zakażeń *Aspergillus* z przełamania.

Tabela 7. Wyniki badań klinicznych dotyczących profil paktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Badanie	**Pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej**	**Kontrola[a]**	**Wartość p**
Liczba (%) pacjentów z udowodnionymi lub podejrzewanymi IFIs			
W okresie leczenia[b]			
1899[d]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316[e]	7/291 (2)	22/288 (8)	0,0038
W zdefiniowanym czasie[c]			
1899[d]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316[d]	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

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

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

d: Wszystkie osoby randomizowane

e: Wszystkie osoby leczone

Tabela 8. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

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

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

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

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

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

d: Wszystkie osoby randomizowane

e: Wszystkie osoby leczone

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

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

Dzieci i młodzież

Badanie PN104 było badaniem otwartym, w którym wzięło udział 31 dzieci i młodzieży z możliwą, prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozą (zgodnie z definicjami EORTC/MSG), z czego 9 miało prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozę. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy wiekowe; mediana wieku dla kohorty wiekowej 1 (n=14) wynosiła 8,0 lat (od 2 lat do 11 lat), a dla kohorty wiekowej 2 (n=17) wynosiła 14,0 lat (od 12 lat do 17 lat).

Wszyscy uczestnicy początkowo otrzymywali dożylną postać produktu leczniczego w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie raz na dobę. Po 7 dniach ciągłego leczenia raz na dobę uczestnicy mogli zmienić leczenie na postać tabletek (jeśli masa ciała > 40 kg, 300 mg raz na dobę) lub na postać proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (dawkowanie w zależności od masy ciała dla pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg) na czas leczenia do 12 tygodni. Dwunastu pacjentów zmieniło leczenie na pozakonazol w postaci tabletek, a 10 pacjentów zmieniło leczenie na pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. Mediana całkowitego czasu leczenia (zakres) wynosiła 49 dni (od 2 do 88 dni).

Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były globalna odpowiedź kliniczna (częściowa lub całkowita odpowiedź) w 6. tygodniu i 12. tygodniu (populacja objęta pełną analizą, n=31) oraz nawrót inwazyjnej aspergilozy w ciągu 28 dni po zakończeniu leczenia (populacja odpowiadająca na leczenie, n=25). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli korzystną globalną odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu i 12. tygodniu wynosił odpowiednio 67,7%, CI 95% [48,6; 83,3] oraz 77,4% CI 95% [58,9; 90,4]. W populacji odpowiadającej na leczenie nie odnotowano nawrotów w ciągu 28 dni po zakończeniu leczenia.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana wartości t_{max} dla wchłaniania pozakonazolu w tabletkach wynosi 4 do 5 godzin, a farmakokinetyka produktu leczniczego po podaniu w dawce jednorazowej i w dawkach wielokrotnych wynoszących nie więcej niż 300 mg jest proporcjonalna do dawki.

U zdrowych ochotników po podaniu pozakonazolu w tabletkach w dawce pojedynczej wynoszącej 300 mg po posiłku bogatym w tłuszcze wartości $AUC_{0–72\ hours}$ i C_{max} były wyższe niż po podaniu produktu leczniczego na czczo (odpowiednio 51% i 16% dla wartości $AUC_{0–72\ hours}$ i C_{max}). Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego stwierdzono, że C_{avg} pozakonazolu podawanego z posiłkiem zwiększa się o 20% w porównaniu z przyjmowaniem produktu leczniczego na czczo.

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

Dystrybucja
Po podaniu tabletki pozakonazolu średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 394 l (42%). W badaniach prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wartość ta wahała się w zakresie od 294 do 583 l.

Pozakonazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 98%), głównie z albuminą.

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

Eliminacja
Po podaniu pozakonazolu w tabletkach, produkt leczniczy jest powoli wydalany z organizmu, przy czym średni okres półtrwania ($t_{½}$) wynosi 29 godzin (zakres od 26 do 31 godzin), a średni klirens pozorny waha się w zakresie od 7,5 do 11 l/h. Po podaniu radioizotopu ^{14}C-pozakonazolu większość radioaktywności promieniotwórczej stwierdza się w kale (77% dawki znakowanej radioizotopem), przy czym główną część stanowi związek macierzysty (66% dawki znakowanej radioizotopem). Klirens nerkowy jest mniej znaczącą drogą eliminacji produktu leczniczego z organizmu, przy czym z moczem wydalane jest 14% dawki znakowanej radioizotopem (< 0,2% dawki znakowanej stanowi związek macierzysty). Stężenie osoczowe stanu stacjonarnego osiągane jest w okresie do 6 dni w przypadku stosowania dawki wynoszącej 300 mg (raz na dobę, po podaniu dawki wysycającej dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia).

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów
Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego oceniającego farmakokinetykę pozakonazolu przewidywano stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym u pacjentów, którym podawano pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę po podaniu dwa razy na dobę w dniu 1. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Tabela 9. Przewidywana populacyjna mediana (10. percentyl, 90. percentyl) stężeń pozakonazolu w stanie stacjonarnym w osoczu u pacjentów po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.)

Schemat leczenia	**Populacja**	**C_{avg} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**
Tabletka (na czczo)	Profilaktyka	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Leczenie inwazyjnej aspergilozy	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Profilaktyka	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Leczenie inwazyjnej aspergilozy	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

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

Płeć
Farmakokinetyka pozakonazolu w tabletkach jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku
Nie obserwowano różnic bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i u młodszych osób.

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z wiekiem. Stężenie C_{avg} pozakonazolu jest zasadniczo porównywalne u pacjentów młodych i pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat); jednakże u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) C_{avg} zwiększa się o 11%. Dlatego sugeruje się ścisłe monitorowanie pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) w celu wykrycia działań niepożądanych.

Farmakokinetyki pozakonazolu w postaci tabletek są porównywalna u osób młodych i osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Różnice farmakokinetyczne zależne od wieku nie są uważane za istotne klinicznie, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Rasa
Ilość danych dotyczących stosowania pozakonazolu w tabletkach u osób różnych ras jest niewystarczająca.

U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie AUC i C_{max} (16%) pozakonazolu w zawiesinie doustnej, w porównaniu z osobami rasy białej. Profil bezpieczeństwa stosowania 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_{avg} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{avg} 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, Cl_{cr} ≥ 20 ml/min/1,73 m^2) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej po jednorazowym podaniu, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki.
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), wartość AUC dla pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana [> 96% CV (współczynnik zmienności)], 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 dostosowanie dawki nie jest zalecane. Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu za pomocą hemodializy.

Podobnie jest w przypadku pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

Zaburzenia czynności wątroby
Po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z łagodnymi (grupa A w klasyfikacji Child-Pugh), umiarkowanymi (grupa B w klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi (grupa C w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (sześciu pacjentów w każdej grupie), średnia wartość AUC była 1,3- do 1,6-krotnie większa od wartości uzyskanej u pacjentów z odpowiedniej grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Nie

oznaczano stężeń niezwiązanego produktu leczniczego i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania produktu leczniczego ($t_{½}$) był wydłużony z około 27 godzin do 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu krwi.

Podobne zalecenia stosuje się w przypadku pozakonazolu w tabletkach; jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z pozakonazolem w tabletkach.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży oceniono farmakokinetykę pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Po podaniu dawki wynoszącej 800 mg pozakonazolu na dobę w postaci zawiesiny doustnej w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie minimalne stężenia produktu leczniczego w osoczu u 12 pacjentów w wieku 8 – 17 lat (776 ng/ml) były zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku 18 – 64 lat (817 ng/ml). Brak danych farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Podobnie, w badaniach profilaktyki u 10 młodocianych pacjentów (w wieku 13 - 17 lat) średnie stężenie pozakonazolu oznaczane w stanie stacjonarnym (C_{avg}) było podobne do C_{avg} osiąganego u dorosłych (≥ 18 lat).

W badaniu 104 średnie parametry oparte na modelu farmakokinetyki populacyjnej po wielokrotnym podaniu pozakonazolu w postaci tabletek, pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat otrzymujących pozakonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zostały określone i przedstawione w **tabeli 10**. Pacjenci zostali przydzieleni do 2 grup wiekowych (od 2 do poniżej 12 lat; od 12 lat do poniżej 18 lat). Patrz punkt 5.1.

Tabela 10: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności [ang. % geometric CV]) parametrów farmakokinetycznych*

Grupa wiekowa	**Rodzaj dawki**	**N†**	**$AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ (ng h/ml)**	**C_{avg} (ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**	**T_{max}§ (h)**	**CL/F¶ (l/h)**
Od 2 lat do < 12 lat i ≤ 40 kg	iv.	9	61 900 (49,8)	2580 (49,8)	3630 (30,8)	1710 (82,2)	1,50 (1,25-1,77)	2,56 (47,8)
	PFS	6	45 200 (30,2)	1880 (30,2)	2220 (26,5)	1370 (41,8)	7,00 (6,40-7,20)	3,25 (34,6)
Od 12 lat do < 18 lat i > 40 kg	iv.	13	60 800 (35,6)	2530 (35,6)	3510 (26,8)	1740 (48,5)	1,50 (1,30-1,63)	4,41 (41,8)
	Tabletka	10	47 800 (52,7)	1990 (52,7)	2250 (48,3)	1580 (62,6)	7,15 (6,70-7,30)	6,27 (52,7)

iv. = pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; PFS = pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej; Tabletka = pozakonazol w postaci tabletek dojelitowych; $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ = pole pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego w osoczu od czasu w okresie od 0 do 24 h; C_{avg} = stężenia uśrednione względem czasu (tj. $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$/24 h); C_{max} = odnotowane maksymalne stężenie; C_{min} = odnotowane minimalne stężenie w osoczu; T_{max} = czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; CL /F = pozorny całkowity klirens z organizmu

* Szacunkowe parametry zgłaszane tylko dla N > 2 (wyklucza pojedynczego pacjenta od ≥ 2 lat do < 12 lat otrzymującego tabletkę i 2 pacjentów od ≥ 12 do < 18 lat otrzymujących PFS)

† Niektórzy pacjenci mieli 2 wartości (1 dla podania iv. i 1 dla podania doustnego)

§ Mediana (wartość minimalna-maksymalna)

¶Klirens (CL dla postaci iv. oraz CL/F dla PFS lub tabletki)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych produktów leczniczych 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 produktu leczniczego przez ≥ 3 miesiące u psów, dla ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących produkt leczniczy przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla ekspozycji ogólnoustrojowej większej od uzyskanej 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 produktu leczniczego małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla maksymalnych stężeń w osoczu 8,5 razy większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania produktu leczniczego szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla ekspozycji ogólnoustrojowej 2,1 razy większej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio 2,1 i 8,5 razy większego uzyskanej 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 przeciwgrzybiczych produktów leczniczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem produktu leczniczego na steroidogenezę.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Octano-bursztynian hypromelozy
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Krzemionka dentystyczna
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian

Powłoka tabletki
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe, pakowany jest w blistry z polichlorku winylu i polichlorotrifluoroetylenu przykryte folią aluminiową umożliwiającą wypchnięcie tabletek.

Noxafil tabletki dojelitowe pakowany jest w blistrach do pudełek tekturowych po 24 (2x12) tabletki lub 96 (8x12) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/002 24 tabletki
EU/1/05/320/003 96 tabletek

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg pozakonazolu.
Każdy ml zawiera 18 mg pozakonazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda fiolka zawiera 462 mg (20 mmol) sodu.
Każda fiolka zawiera 6680 mg cyklodekstryny (w postaci soli sodowej eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD)).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).
Przezroczysty płyn, bezbarwny do żółego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):
- inwazyjna aspergiloza;
- 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 produktów leczniczych przez pacjenta.

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

Produkt leczniczy Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat (patrz punkt 5.1):

- 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 krwiotwórczych komórek macierzystych (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.

Stosowanie w kandydozie jamy ustnej i gardła u dorosłych – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil zawiesina doustna.

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.

Dawkowanie
Inne postacie są dostępne do podawania doustnego. Zaleca się przejście na stosowanie postaci przeznaczonej do podawania doustnego, jak tylko będzie na to pozwalał stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Zalecane dawkowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia
Leczenie inwazyjnej aspergilozy	**Dorośli:** Dawka nasycająca wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 300 mg raz na dobę. Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni. Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne. **Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat:** Dawka nasycająca wynosząca 6 mg/kg mc. (do maksymalnie 300 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 6 mg/kg mc. (do maksymalnie 300 mg) raz na dobę. Zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni. Zmiana podania dożylnego na doustne i odwrotnie jest możliwa, jeżeli występują wskazania kliniczne.
Oporne inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG)/pacjenci z IZG i z nietolerancją na terapię pierwszego rzutu	**Dorośli:** Dawka nasycająca wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, następnie 300 mg raz na dobę. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
	Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat: Dawka nasycająca wynosząca 6 mg/kg mc. (do maksymalnie 300 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 6 mg/kg mc. (do maksymalnie 300 mg) raz na dobę. Czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.

Wskazanie	Dawka i czas trwania leczenia
Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym	**Dorośli:** Dawka nasycająca wynosząca 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, następnie 300 mg raz na dobę. Czas trwania leczenia należy dostosować do ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) profilaktyczne podawanie produktu leczniczego Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek na mm^3.
	Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat: Dawka nasycająca wynosząca 6 mg/kg mc. (do maksymalnie 300 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 6 mg/kg mc. (do maksymalnie 300 mg) raz na dobę. Czas trwania leczenia zależy od ustępowania neutropenii lub immunosupresji. U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie produktu leczniczego Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek na mm^3.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) należy spodziewać się kumulacji nośnika dożylnego substancji czynnej, którym jest sól sodowa eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny (SBECD). U tych pacjentów należy stosować postaci produktu leczniczego Noxafil przeznaczone do podawania doustnego, chyba że ocena korzyści i ryzyka uzasadnia zastosowanie produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. U tych pacjentów należy ściśle monitorować stężenie kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4).

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 produktu leczniczego w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale nie świadczą o konieczności dostosowania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane kliniczne nie są dostępne.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Noxafil należy podawać z centralnego dostępu dożylnego przez centralny cewnik dożylny lub cewnik centralny założony obwodowo (PICC) w powolnym wlewie dożylnym (iv.) przez około 90 minut (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).
Produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Jeśli centralny cewnik dożylny nie jest dostępny, wówczas pojedynczy wlew może być podany przez obwodowy cewnik dożylny. W przypadku podawania przez obwodowy cewnik dożylny wlew

powinien trwać około 30 minut, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu podania wlewu (patrz punkt 4.8).

W celu uzyskania instrukcji dotyczących rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych 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 przeciwgrzybiczymi produktami leczniczymi z grupy azoli. Należy zachować ostrożność przepisując pozakonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne produkty lecznicze z grupy azoli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
W czasie leczenia pozakonazolem zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. łagodne do umiarkowanych 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 (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby
Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na możliwość zwiększenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2).

Monitorowanie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek
Ze względu na dużą zmienność ekspozycji pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia zakażeń grzybiczych z przełamania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wydłużenie odstępu QTc
Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno stosować z innymi produktami leczniczymi, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.5). Pozakonazolu 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 produktów leczniczych, 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.
U pacjentów średnie maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są 4-krotnie większe w porównaniu do stężeń uzyskiwanych po podaniu zawiesiny doustnej. Nie można w związku z tym wykluczyć zwiększonego wpływu na odstęp QTc. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku podawania pozakonazolu obwodowo, gdyż zalecany czas podawania wlewu wynoszący 30 minut może dodatkowo przyczyniać się do zwiększenia C_{max}.

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 stosowanie 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 produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) oraz efawirenz
Stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenia. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej
Przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej zidentyfikowano jako potencjalne ryzyko w przypadku stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, ale nie zostały one zaobserwowane w badaniach klinicznych. W badaniach klinicznych zaobserwowano zakrzepowe zapalenie żył. Należy zachować ostrożność w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepowego zapalenia żył (patrz punkty 4.8 i 5.3).

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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Sód
Ten produkt leczniczy zawiera 462 mg (20 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 23% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.
Maksymalna dobowa dawka tego produktu leczniczego odpowiada 46% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.
Uważa się, że produkt leczniczy Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji reprezentuje wysoką zawartość sodu. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Cyklodekstryna
Ten produkt leczniczy zawiera 6680 mg cyklodekstryny na fiolkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podane poniżej informacje uzyskano z danych dotyczących stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej lub wczesnego produktu leczniczego w postaci tabletek. Wszystkie interakcje związane z produktem leczniczym zawierającym pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej z wyjątkiem tych, które mają wpływ na wchłanianie pozakonazolu (za pośrednictwem wpływu na pH żołądka i motorykę żołądka), odnoszą się także do pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Wpływ innych produktów leczniczych 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 produkty lecznicze 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 potencjalne 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 produktu leczniczego 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 produktów leczniczych, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w kierunku występowania przełomowych zakażeń grzybiczych. Podawanie wielokrotnej dawki fosamprenawiru (700 mg 2 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.

Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze
Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych dożylnie. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem nieakceptowalnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę.

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)
Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Jednoczesne podawanie może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsade 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).

Wenetoklaks
W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym w monoterapii, jednoczesne podawanie pozakonazolu w dawce 300 mg, 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).

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 mc.) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, wielokrotne podawanie 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-krotnie 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-krotnie i 4,5-krotnie. Dodatkowo, pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) podawany jednocześnie wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin.
Z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego, zaleca się rozważenie dostosowania dawki benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) podczas jednoczesnego podawania z pozakonazolem (patrz punkt 4.4) oraz odniesienie się również do ChPL odpowiednich benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4.

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
Po podaniu doustnym 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 minimalne stężenie syrolimusu może osiągnąć poziom poniżej stężeń terapeutycznych. Dlatego należy starać się osiągać wyższe (w zakresie normy) stężenia produktu leczniczego 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 produktu leczniczego, 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 produktów leczniczych 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 leczenia atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie stężeń bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksyczności związanych z działaniem produktów leczniczych antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Produkty lecznicze 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 produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego z grupy blokerów kanałów wapniowych.

Digoksyna
Stosowanie innych związków z grupy azoli wiąże się ze zwiększeniem stężenia digoksyny. 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
Kwas ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć właściwe dostosowanie dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

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 dawce do 180 mg/kg mc. (2,8-krotność ekspozycji uzyskanej w wyniku podania dawki 300 mg dożylnie u ludzi) ani szczurów płci żeńskiej w dawce do 45 mg/kg mc. (3,4-krotność ekspozycji uzyskanej w wyniku podania dawki 300 mg dożylnie u pacjentów). 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 (lub) obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych z zastosowaniem postaci zawiesiny doustnej, dożylnej i tabletek oraz u dzieci i młodzieży z zastosowaniem postaci dożylnej, tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem przy stosowaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji była biegunka (9%), nudności (8%), wysypka (6%), hipokaliemia (5%), i wymioty (5%).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (> 25%) pojawiającym się w trakcie fazy dożylnego podawania pozakonazolu w dawce 300 mg raz na dobę była biegunka (32%).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania podawania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 300 mg raz na dobę była wysypka (2%), grzybicze zakażenie płuc (2%) i ostra białaczka szpikowa (AML) (1%).

W początkowych badaniach z udziałem zdrowych ochotników podanie pojedynczej dawki pozakonazolu we wlewie trwającym 30 minut przez obwodowy cewnik dożylny było związane z występowaniem reakcji w miejscu podania wlewu u 12% badanych (zakrzepowe zapalenie żył u 4% badanych). Stosowanie dawek wielokrotnych pozakonazolu podawanych przez obwodowy cewnik dożylny było związane z występowaniem zakrzepowego zapalenia żył (częstość występowania 60%). W późniejszych badaniach pozakonazol podawano w związku z tym przez centralny cewnik

dożylny. Jeśli centralny cewnik dożylny nie był od razu dostępny, pacjenci mogli otrzymywać pojedynczy wlew trwający 30 minut przez obwodowy cewnik dożylny. Podawanie wlewu dłużej niż przez 30 minut do żyły obwodowej prowadzi do częstszego występowania reakcji w miejscu podania wlewu i zakrzepowego zapalenia żył.

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*

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	Często
	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, eozynofilia, limfadenopatia, zawał śledziony	Niezbyt często
	zespół hemolityczno-mocznicowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, koagulopatia, krwotoki	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne	Niezbyt często
	reakcje nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność nadnerczy, zmniejszenie stężenia gonadotropin we krwi, pseudoaldosteronizm	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zaburzenia elektrolitowe, jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hipomagnezemia	Często
	hiperglikemia, hipoglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	nieprawidłowe sny, stan splątania, zaburzenia snu	Niezbyt często
	zaburzenia psychotyczne, depresja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia odczuwania smaku	Często
	drgawki, neuropatia, niedoczulica, drżenia, afazja, bezsenność	Niezbyt często
	udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, neuropatia obwodowa, omdlenie	Rzadko
Zaburzenia oka	nieostre widzenie, światłowstręt, zmniejszenie ostrości wzroku	Niezbyt często
	podwójne widzenie, mroczki	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	uszkodzenie słuchu	Rzadko
Zaburzenia serca	zespół wydłużonego QT§, nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym§, kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia	Niezbyt często
	torsade de pointes, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często
	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu	Niezbyt często
	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko
	nudności	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, oddawanie gazów, zaparcia, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy	Często
	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej	Niezbyt często
	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynnościowych wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)	Często
	uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby	Niezbyt często
	niewydolność wątroby§, cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	Często
	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa	Rzadko
	reakcja nadwrażliwości na światło§	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często
	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania	Niezbyt często
	ból piersi	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia	Często
	obrzęk, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na produkt leczniczy, uczucie roztrzęsienia, ból w miejscu podania wlewu, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania wlewu, zakrzepica w miejscu podania wlewu, zapalenie błon śluzowych	Niezbyt często
	obrzęk języka, obrzęk twarzy	Rzadko
Badania diagnostyczne	zmiany stężeń innych produktów leczniczych, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej	Niezbyt często

* W oparciu o działania niepożądane stwierdzane po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.
§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu zgłoszono przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QTc

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

Reakcje związane z infuzją
Podczas podawania dożylnego pozakonazolu zgłaszano reakcje związane z infuzją, w tym ból w miejscu podania wlewu, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania wlewu i zakrzepicę w miejscu podania wlewu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oceniono u 31 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat z diagnozą możliwej, prawdopodobnej lub potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy. Profil bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu u dzieci i młodzieży z inwazyjną aspergilozą był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu.

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

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

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 produktu leczniczego dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolowe, kod ATC: J02A C04.

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

Mikrobiologia
W warunkach *in vitro* wykazano, że pozakonazol działa na następujące drobnoustroje: gatunki z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), rodzaju *Candida* (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* i gatunki z rodzaju *Fusarium, Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*. Dane mikrobiologiczne sugerują, że pozakonazol 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 > 3000 klinicznych izolatów grzybów pleśniowych z lat 2010-2018, 90% grzybów innych niż *Aspergillus* wykazywało następujące minimalne stężenie hamujące (ang. MIC, minimum inhibitory concentration) *in vitro*: *Mucorales* spp. (n=81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n=15) – 0,5 mg/l oraz *Purpureocillium lilacinum* (n=21) – 1 mg/l.

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie 5520 (badanie pomostowe dla pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)
Było to nieporównawcze badanie wieloośrodkowe mające na celu ocenę właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i tolerancji pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Do badania 5520 włączono 279 osób, z czego 268 otrzymało przynajmniej jedną dawkę pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W kohorcie 0 celem badania była ocena tolerancji pojedynczej dawki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podanego przez centralny dostęp naczyniowy.
Kohorty 1 i 2 obejmowały pacjentów z AML lub MDS, którzy niedawno poddawani byli chemioterapii i u których doszło do rozwoju istotnej neutropenii lub u których spodziewano się wystąpienia istotnej neutropenii. W kohortach 1 i 2 oceniano dwie różne grupy różniące się dawkowaniem: 200 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a następnie 200 mg raz na dobę (kohorta 1) oraz 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a następnie 300 mg raz na dobę (kohorta 2).

Kohorta 3 obejmowała: 1) pacjentów z AML lub MDS, którzy niedawno poddawani byli chemioterapii i u których doszło do rozwoju istotnej neutropenii lub u których spodziewano się wystąpienia istotnej neutropenii lub 2) pacjentów po HSCT poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu w ramach profilaktyki lub leczenia GVHD. Te podgrupy pacjentów poddawano uprzednio ocenie w ramach głównego badania kontrolowanego dotyczącego pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. W oparciu o wyniki oceny farmakokinetyki i bezpieczeństwa w kohortach 1 i 2 wszyscy pacjenci w kohorcie 3 otrzymywali pozakonazol w dawce 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a następnie 300 mg raz na dobę.

W całej populacji uczestników badania średnia wieku wynosiła 51 lat (zakres: 18-82 lat), 95% uczestników było rasy białej, a większość uczestników pod względem pochodzenia etnicznego stanowiły osoby niebędące Hiszpanoamerykanami ani Latynosami (92%) oraz 55% uczestników badania stanowili mężczyźni. W badaniu wzięło udział 155 (65%) pacjentów z AML lub MDS oraz 82 (35%) pacjentów po HSCT (zasadnicze rozpoznanie w momencie włączania do badania).

Próbki do seryjnych oznaczeń farmakokinetycznych pobierano w 1. dniu badania, a następnie w stanie stacjonarnym w 14. dniu badania u wszystkich pacjentów w kohortach 1 i 2 oraz w 10. dniu badania w podgrupie pacjentów z kohorty 3. Seryjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że 94% pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg raz na dobę uzyskiwała C_{avg} w stanie stacjonarnym wynoszące 500-2500 ng/ml [C_{avg} było średnim stężeniem pozakonazolu w stanie stacjonarnym wyliczonym, jako iloraz wartości AUC i odstępu między kolejnymi dawkami (który wynosił 24 godziny)]. Ten poziom ekspozycji został obrany na podstawie analizy farmakokinetyczno/farmakodynamicznej przeprowadzonej dla zawiesiny doustnej. Pacjenci otrzymujący dawkę 300 mg raz na dobę uzyskiwali średnią wartość C_{avg} w stanie stacjonarnym wynoszącą 1500 ng/ml.

Badanie PN069 (leczenie pierwotne inwazyjnej aspergilozy)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu podawanego dożylnie lub doustnie (tabletki) w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą worykonazol, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie PN069) z udziałem 575 pacjentów z potwierdzonymi, prawdopodobnymi lub możliwymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi według kryteriów EORTC/MSG.

Pacjenci byli leczeni pozakonazolem (n=288) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Pacjenci z grupy porównawczej byli leczeni worykonazolem (n=287) podawanym dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie worykonazolem (dożylnie) w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę w dniu 1., a następnie w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 67 dni (pozakonazol) i 64 dni (worykonazol).

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT, intent-to-treat) (złożonej ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego) 288 pacjentów otrzymywało pozakonazol, a 287 pacjentów otrzymywało worykonazol. Populacja wszystkich pacjentów ujętych w analizie statystycznej (ang. FAS, full analysis set population) jest podzbiorem wszystkich pacjentów w populacji ITT, którzy w drodze niezależnego orzekania zostali zaklasyfikowani jako pacjenci z potwierdzoną lub prawdopodobną inwazyjną aspergilozą: 163 pacjentów do grupy leczonej pozakonazolem i 171 pacjentów do grupy leczonej worykonazolem. Śmiertelność z dowolnej przyczyny oraz globalną odpowiedź kliniczną na leczenie w tych dwóch populacjach pacjentów przedstawiono odpowiednio w Tabelach 3 i 4.

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

	Pozakonazol		**Worykonazol**		
Populacja	N	n (%)	N	n (%)	Różnica* (95% CI)
Śmiertelność w dniu 42. w populacji ITT	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3% (-11,6; 1,0)
Śmiertelność w dniu 84. w populacji ITT	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5% (-9,9; 4,9)
Śmiertelność w dniu 42. w populacji FAS	163	31 (19,0)	171	32 (18,7)	0,3% (-8,2; 8,8)
Śmiertelność w dniu 84. w populacji FAS	163	56 (34,4)	171	53 (31,0)	3,1% (-6,9; 13,1)

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

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

	Pozakonazol		**Worykonazol**		
Populacja	N	Powodzenie leczenia (%)	N	Powodzenie leczenia (%)	Różnica* (95% CI)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 6.	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6% (-11,2; 10,1)
Globalna odpowiedź kliniczna w populacji FAS w tygodniu 12.	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3.4% (-13,9; 7,1)
* Uzyskaną globalną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako przeżycie z częściową lub całkowitą odpowiedzią Skorygowana różnica w leczeniu określona metodą Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją według czynnika randomizacji (ryzyko zgonu/uzyskania gorszego wyniku leczenia), z użyciem metody ważenia Cochrana-Mantela-Haenszela.					

Podsumowanie badań pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej

Aspergiloza inwazyjna

Stosowany doustnie pozakonazol w postaci zawiesiny w dawce podzielonej 800 mg/dobę oceniano w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z postacią choroby oporną na amfoterycynę B (w tym na liposomalną postać produktu leczniczego) lub itrakonazol, lub u pacjentów z nietolerancją tych produktów leczniczych. Rezultaty kliniczne porównywano z wynikami z zewnętrznej grupy kontrolnej, uzyskanymi na podstawie retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej. Zewnętrzna grupa kontrolna składała się z 86 pacjentów, leczonych dostępnymi metodami (jak wyżej) głównie w tym samym czasie i w tych samych miejscach, co pacjenci leczeni pozakonazolem. Większość przypadków aspergilozy została uznana za postać oporną na wcześniejsze leczenie zarówno w grupie otrzymującej pozakonazol (88%), jak i w zewnętrznej grupie kontrolnej (79%).

Jak przedstawiono w Tabeli 5. 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 5. 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.[3]	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%)

Fusarium spp.

Jedenastu z 24 pacjentów z udowodnioną lub prawdopodobną fuzariozą leczono skutecznie pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej w dawce 800 mg na dobę, stosowanym w dawce podzielonej. Mediana 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.

[3]W tym mniej znane oraz nieznane gatunki.

Chromoblastomikoza/Grzybniak
Dziewięciu 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
Jedenastu 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.

Badania C/I98-316 i P01899 (zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym, ang. IFI)
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 itrakonazolu.

W obu badaniach najczęstszym zakażeniem z przełamania była aspergiloza. Patrz Tabela 6 i Tabela 7, 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 6. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

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

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

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

Tabela 7. Wyniki badań klinicznych dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych

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

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

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

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

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

d: Wszyscy randomizowani.

e: Wszyscy leczeni.

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

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

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oceniano u 115 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat w nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z sekwencyjnym zwiększaniem dawki (badanie 097). Dzieciom i młodzieży z osłabioną odpornością i potwierdzoną lub podejrzewaną neutropenią podawano pozakonazol w dawce 3,5 mg/kg mc., 4,5 mg/kg mc. lub 6,0 mg/kg mc. na

dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Wszyscy z 115 pacjentów otrzymywali początkowo pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przez co najmniej 7 dni, a u 63 pacjentów leczenie zmieniono na dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej. Średni całkowity czas trwania leczenia (pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej) u wszystkich leczonych pacjentów wynosił 20,6 dni (patrz punkt 5.2).

Badanie PN104 było badaniem otwartym, w którym wzięło udział 31 dzieci i młodzieży z możliwą, prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozą (zgodnie z definicjami EORTC/MSG), z czego 9 miało prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozę. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy wiekowe; mediana wieku dla kohorty wiekowej 1 (n=14) wynosiła 8,0 lat (od 2 lata do 11 lat), a dla kohorty wiekowej 2 (n=17) wynosiła 14,0 lat (od 12 lat do 17 lat).

Wszyscy uczestnicy początkowo otrzymywali dożylną postać produktu leczniczego w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie raz na dobę. Po 7 dniach ciągłego leczenia raz na dobę uczestnicy mogli zmienić leczenie na postać tabletek (jeśli masa ciała > 40 kg, 300 mg raz na dobę) lub na postać proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (dawkowanie w zależności od masy ciała dla pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg) na czas leczenia do 12 tygodni. Dwunastu pacjentów zmieniło leczenie na pozakonazol w postaci tabletek, a 10 pacjentów zmieniło leczenie na pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. Mediana całkowitego czasu leczenia (zakres) wynosiła 49 dni (od 2 do 88 dni).

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były globalna odpowiedź kliniczna (częściowa lub całkowita odpowiedź) w 6. tygodniu i 12. tygodniu (populacja objęta pełną analizą, n=31) oraz nawrót inwazyjnej aspergilozy w ciągu 28 dni po zakończeniu leczenia (populacja odpowiadająca na leczenie, n=25). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli korzystną globalną odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu i 12. tygodniu wynosił odpowiednio 67,7%, CI 95% [48,6; 83,3] oraz 77,4% CI 95% [58,9; 90,4]. W populacji odpowiadającej na leczenie nie odnotowano nawrotów w ciągu 28 dni po zakończeniu leczenia.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja
Po podaniu 300 mg pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przez 90 minut średnie maksymalne stężenie w osoczu na koniec infuzji wynosiło 3280 ng/ml (74% CV). Pozakonazol wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu pojedynczym i wielokrotnym w zakresie terapeutycznym (200-300 mg). Pozakonazol charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji 261 l, co wskazuje na dystrybucję pozanaczyniową.

Pozakonazol silnie wiąże się z białkami (> 98%), głównie z albuminą surowicy.

Metabolizm
W przypadku pozakonazolu nie występują żadne istotne krążące metabolity. Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe pozakonazolu, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (w powstawaniu których uczestniczy CYP450) stanowią tylko znikomą ilość. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, znakowanej radioizotopem.

Eliminacja
Pozakonazol po podaniu 300 mg pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, ulega powolnej eliminacji przy średnim okresie półtrwania ($t_{½}$) wynoszącym 27 godzin i średnim klirensie wynoszącym 7,3 l/godz. Po podaniu znakowanego pozakonazolu (^{14}C-

pozakonazolu) w postaci zawiesiny doustnej aktywność promieniotwórczą stwierdzono głównie w kale (77% znakowanej dawki), z czego większość stanowił niezmieniony związek (66% znakowanej dawki). Drogą nerkową usuwana jest niewielka część produktu leczniczego: 14% znakowanej dawki wydzielane jest z moczem (< 0,2% znakowanej dawki stanowi macierzysty związek). Stan stacjonarny osiągany jest do 6. dnia leczenia w dawce 300 mg (raz na dobę po dawce wysycającej obejmującej dwie dawki po 300 mg w pierwszym dniu leczenia).

Po podaniu pojedynczej dawki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, w zakresie dawek 50-200 mg, stężenia pozakonazolu w osoczu wzrosły w większym stopniu tj. nieproporcjonalnie do dawki; dla porównania, w zakresie dawek od 200 do 300 mg obserwowano zależny od dawki wzrost stężenia pozakonazolu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów
Na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetycznego oceniającego farmakokinetykę pozakonazolu przewidywano stężenia pozakonazolu w stanie stacjonarnym u pacjentów, którym podawano pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę po podaniu dwa razy na dobę w dniu 1. w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Tabela 8. Przewidywana populacyjna mediana (10. percentyl, 90. percentyl) stężeń pozakonazolu w stanie stacjonarnym w osoczu u pacjentów po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji lub tabletek w dawce 300 mg raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.)

Schemat leczenia	**Populacja**	**C_{avg} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**
Tabletka (na czczo)	Profilaktyka	1550 (874; 2690)	1330 (667; 2400)
	Leczenie inwazyjnej aspergilozy	1780 (879; 3540)	1490 (663; 3230)
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Profilaktyka	1890 (1100; 3150)	1500 (745; 2660)
	Leczenie inwazyjnej aspergilozy	2240 (1230; 4160)	1780 (874; 3620)

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

Płeć
Farmakokinetyka pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie stwierdzono ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania między pacjentami geriatrycznymi a pacjentami w młodszym wieku.

Populacyjny model farmakokinetyczny pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i tabletek wskazuje, że klirens pozakonazolu jest związany z wiekiem. Stężenie C_{avg} pozakonazolu jest zasadniczo porównywalne u pacjentów młodych i pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat); jednakże u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) C_{avg} zwiększa się o 11%. Dlatego sugeruje się ścisłe monitorowanie pacjentów w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) w celu wykrycia działań niepożądanych.

Farmakokinetyki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji są porównywalna u osób młodych i osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Różnice farmakokinetyczne zależne od wieku nie są uważane za istotne klinicznie, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Rasa
Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji u poszczególnych ras pacjentów.

U badanych osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie AUC i C_{max} (16%) pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, w porównaniu z osobami rasy białej. Profil bezpieczeństwa stosowania 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_{avg} ulega zmniejszeniu o 25%, a u pacjentów o masie ciała < 50 kg C_{avg} 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, Cl_{cr} $\geq$ 20 ml/min/1,73 m^2) nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n=6, Cl_{cr} < 20 ml/min/1,73 m^2), wartość AUC dla pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana [> 96% CV (współczynnik zmienności)], 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 dostosowanie dawki nie jest zalecane. Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu za pomocą hemodializy. Ze względu na dużą zmienność ekspozycji pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia przełomowych zakażeń grzybiczych (patrz punkt 4.2).

Podobne zalecenia mają zastosowanie w przypadku pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; nie przeprowadzono jednak żadnego specyficznego badania dla pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Zaburzenia czynności wątroby
Po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z łagodnymi (grupa A w klasyfikacji Childa-Pugha), umiarkowanymi (grupa B w klasyfikacji Childa-Pugha) lub ciężkimi (grupa C w klasyfikacji Childa-Pugha) 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 produktu leczniczego i nie można wykluczyć, że doszło do silniejszego wzrostu narażenia na niezwiązany pozakonazol, niż stwierdzony 60% wzrost całkowitej AUC. Okres półtrwania produktu leczniczego ($t_{½}$) był wydłużony z około 27 godzin do ok. 43 godzin w odpowiednich grupach. Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność z powodu możliwości zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu krwi.

Podobne zalecenia mają zastosowanie w przypadku pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; nie przeprowadzono jednak żadnego specyficznego badania dla pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Dzieci i młodzież

W badaniu 097 określono średnie wartości parametrów farmakokinetycznych po podaniu pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w dawkach wielokrotnych u dzieci i młodzieży z neutropenią w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat, wyniki przedstawiono w Tabeli 9. Pacjenci zostali włączeni do 2 grup wiekowych i otrzymywali pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 6 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) raz na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.) (patrz punkt 5.1).

Tabela 9. Średnia geometryczna parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym (wartość procentowa geometrycznego współczynnika zmienności [ang. % geometric CV])

Grupa wiekowa	**Rodzaj dawki**	**N**	**$AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ (ng·h/ml)**	**C_{avg}* (ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**	**T_{max}† (h)**	**CL/F‡ (l/h)**
Od 2 do < 7 lat	iv.	17	31 100 (48,9)	1300 (48,9)	3060 (54,1)	626 (104,8)	1,75 (1,57-1,83)	3,27 (49,3)
	PFS	7	23 000 (47,3)	960 (47,3)	1510 (43,4)	542 (68,8)	4,00 (2,17-7,92)	4,60 (35,2)
Od 7 do 17 lat	iv.	24	44 200 (41,5)	1840 (41,5)	3340 (39,4)	1160 (60,4)	1,77 (1,33-6,00)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25 000 (184,3)	1040 (184,3)	1370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0,00-4,00)	8,39 (190,3)

iv. = pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; PFS = pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej; $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ = pole pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego w osoczu od czasu w okresie od 0 do 24 h; * C_{avg} = stężenia uśrednione względem czasu (tj. $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$/24 h) C_{max} = odnotowane maksymalne stężenie; C_{min} = odnotowane minimalne stężenie w osoczu; T_{max} = czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; CL /F = pozorny całkowity klirens z organizmu.
† Mediana (wartość minimalna-maksymalna)
‡ Klirens (CL dla postaci iv. oraz CL/F dla PFS)

Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej oceniającego farmakokinetykę pozakonazolu oraz prognozującego ekspozycję u dzieci i młodzieży ustalono, że docelowe średnie stężenie pozakonazolu w stanie stacjonarnym (C_{avg}) wynoszące około 1200 ng/ml i $C_{avg} \geq 500$ ng/ml u około 90% pacjentów, jest osiągane w przypadku podawania zalecanej dawki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. W symulacjach z zastosowaniem modelu farmakokinetyki populacyjnej przewiduje się uzyskanie wartości $C_{avg} \geq 500$ ng/ml u 90% dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg po podaniu przewidzianej dla dorosłych dawki pozakonazolu w tabletkach dojelitowych (300 mg dwa razy na dobę w dniu 1. i 300 mg raz na dobę, począwszy od dnia 2.).

U dzieci i młodzieży oceniono farmakokinetykę pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Po podaniu dawki wynoszącej 800 mg pozakonazolu na dobę w postaci zawiesiny doustnej w dawce podzielonej w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, średnie minimalne stężenia produktu leczniczego w osoczu u 12 pacjentów w wieku 8 - 17 lat (776 ng/ml) były zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie 194 pacjentów w wieku 18 - 64 lat (817 ng/ml). Brak danych farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 8 lat. Podobnie, w badaniach profilaktyki u 10 młodocianych pacjentów (w wieku 13 - 17 lat) średnie stężenie pozakonazolu oznaczane w stanie stacjonarnym (C_{avg}) było podobne do C_{avg} osiąganego u dorosłych (≥ 18 lat).

W badaniu 104 średnie parametry oparte na modelu farmakokinetyki populacyjnej po wielokrotnym podaniu pozakonazolu w postaci tabletek, pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat otrzymujących pozakonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zostały określone i przedstawione w **tabeli 10**. Pacjenci zostali przydzieleni do 2 grup wiekowych (od 2 do poniżej 12 lat; od 12 lat do poniżej 18 lat). Patrz punkt 5.1.

Tabela 10: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności [ang. % geometric CV]) parametrów farmakokinetycznych*

Grupa wiekowa	**Rodzaj dawki**	**N†**	**$AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ (ng·h/ml)**	**C_{avg} (ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**	**T_{max}§ (h)**	**CL/F¶ (l/h)**
Od 2 do < 12 lat i ≤ 40 kg	iv.	9	61 900 (49,8)	2580 (49,8)	3630 (30,8)	1710 (82,2)	1,50 (1,25-1,77)	2,56 (47,8)
	PFS	6	45 200 (30,2)	1880 (30,2)	2220 (26,5)	1370 (41,8)	7,00 (6,40-7,20)	3,25 (34,6)
Od 12 do < 18 lat i > 40 kg	iv.	13	60 800 (35,6)	2530 (35,6)	3510 (26,8)	1740 (48,5)	1,50 (1,30-1,63)	4,41 (41,8)
	Tabletka	10	47 800 (52,7)	1990 (52,7)	2250 (48,3)	1580 (62,6)	7,15 (6,70-7,30)	6,27 (52,7)

iv. = pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; PFS = pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej; Tabletka = pozakonazol w postaci tabletek dojelitowych; $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ = pole pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego w osoczu od czasu w okresie od 0 do 24 h; C_{avg} = stężenia uśrednione względem czasu (tj. $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$/24 h); C_{max} = odnotowane maksymalne stężenie; C_{min} = odnotowane minimalne stężenie w osoczu; T_{max} = czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; CL /F = pozorny całkowity klirens z organizmu.
*Szacunkowe parametry zgłaszane tylko dla N > 2 (wyklucza pojedynczego pacjenta od ≥ 2 lat do < 12 lat otrzymującego tabletkę i 2 pacjentów od ≥ 12 do < 18 lat otrzymujących PFS)
† Niektórzy pacjenci mieli 2 wartości (1 dla podania iv. i 1 dla podania doustnego)
§ Mediana (wartość minimalna-maksymalna)
¶ Klirens (CL dla postaci iv. oraz CL/F dla PFS lub tabletki)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych produktów leczniczych 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 produktu leczniczego przez ≥ 3 miesiące u psów, dla ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących produkt leczniczy przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla ekspozycji ogólnoustrojowej większej od uzyskanej 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 produktu leczniczego małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla maksymalnych stężeń w osoczu stanowiących 8,9-krotność stężeń osiąganych przy podaniu 300 mg we wlewie dożylnym u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania produktu leczniczego szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla ekspozycji ogólnoustrojowej 2,2 razy większej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio 2,2 i 8,9 razy większej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi.

W jednomiesięcznym badaniu na małpach, którym pozakonazol podawano w dawkach wielokrotnych, stwierdzono niezależne od podanej dawki występowanie zakrzepów/zatorów w krążeniu płucnym. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

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 przeciwgrzybiczych produktów leczniczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem produktu leczniczego na steroidogenezę.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu eter sulfobutylowy beta-cyklodekstryny (SBECD)
Wersenian disodowy
Kwas solny [do ustalenia pH]
Sodu wodorotlenek [do ustalenia pH]
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Noxafil nie wolno rozcieńczać w:

Roztworze Ringera z dodatkiem mleczanu
5% roztworze glukozy z roztworem Ringera z dodatkiem mleczanu
4,2% roztworze wodorowęglanu sodu

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien zostać wykorzystany natychmiast po zmieszaniu. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, można go przechowywać maksymalnie przez 24 godziny w lodówce, w temperaturze wynoszącej od 2ºC do 8ºC. Produkt leczniczy przeznaczony do jednorazowego użytku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem zawierająca 16,7 ml roztworu.
Wielkości opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja podawania produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- Fiolkę produktu leczniczego Noxafil wyjąć z lodówki i pozostawić do uzyskania przez nią temperatury pokojowej.
- W zależności od końcowego stężenia, które ma być uzyskane (nie mniejszego niż 1 mg/ml i nie większego niż 2 mg/ml), zachowując zasady aseptyki przenieść 16,7 ml pozakonazolu do worka infuzyjnego (lub butelki infuzyjnej) zawierającego zgodny rozcieńczalnik (wykaz rozcieńczalników znajduje się poniżej) w objętości od 150 ml do 283 ml.
- Podawać z centralnego dostępu dożylnego przez centralny cewnik dożylny lub cewnik centralny założony obwodowo (PICC) w powolnym wlewie dożylnym przez około 90 minut. Produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.
- Jeśli centralny cewnik dożylny jest niedostępny, wówczas pojedynczy wlew o objętości pozwalającej na uzyskanie rozcieńczenia około 2 mg/ml można podać przez obwodowy cewnik dożylny. W przypadku podawania przez obwodowy cewnik dożylny wlew powinien trwać około 30 minut.
  Uwaga: W badaniach klinicznych wielokrotne podawanie wlewów obwodowo przez tę samą żyłę prowadziło do reakcji w miejscu podania wlewu (patrz punkt 4.8).
- Noxafil przeznaczony jest do jednorazowego podawania.

Poniżej wymieniono produkty lecznicze, które mogą być podawane we wlewie w tym samym czasie przez tę samą linię dożylną (lub kaniulę) co Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:

Siarczan amikacyny
Kaspofungina
Cyprofloksacyna
Daptomycyna
Chlorowodorek dobutaminy
Famotydyna

Filgrastym
Siarczan gentamycyny
Chlorowodorek hydromorfonu
Lewofloksacyna
Lorazepam
Meropenem
Mikafungina
Siarczan morfiny
Dwuwinian norepinefryny
Chlorek potasu
Chlorowodorek wankomycyny

Produkty lecznicze niewymienione w powyższej tabeli nie powinny być podawane jednocześnie z produktem leczniczym Noxafil przez tę samą linię dożylną (lub kaniulę).

Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy przed podaniem poddać kontroli wzrokowej, czy nie zwiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Noxafil może być bezbarwny lub mieć barwę bladożółtą. Zmienność zabarwienia roztworu w tym zakresie nie wpływa na jakość produktu leczniczego.

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

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej:

5% roztwór glukozy w wodzie
0,9% roztworu chlorku sodu
0,45% roztwór chlorku sodu
5% roztwór glukozy i 0,45% roztwór chlorku sodu
5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu
5% roztwór glukozy z dodatkiem 20 mEq KCl

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/004 1 fiolka

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 300 mg pozakonazolu. Po rekonstytucji stężenie dojelitowej zawiesiny doustnej wynosi około 30 mg na ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan o stężeniu 0,28 mg/ml (E218) i propylu parahydroksybenzoesan o stężeniu 0,04 mg/ml.
Ten produkt leczniczy zawiera 47 mg sorbitolu (E420) na ml.
Ten produkt leczniczy zawiera 7 mg glikolu propylenowego (E1520) na ml.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej.
Proszek koloru złamanej bieli do żółtego.
Rozpuszczalnik jest mętnym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej jest wskazany w leczeniu następujących inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat (patrz punkty 4.2 oraz 5.1):
- inwazyjna aspergiloza;
- 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 produktów leczniczych przez pacjenta.

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

Produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej jest wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat:
- pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. AML, acute myelogenous leukemia) 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 krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. GVHD, graft versus host disease) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Brak zamienności między produktem leczniczym Noxafil w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej, a produktem leczniczym Noxafil w postaci zawiesiny doustnej.

Dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej nie należy stosować zamiennie z zawiesiną doustną ze względu na różnice w dawkowaniu obu postaci produktu leczniczego. Z tego względu należy przestrzegać określonych zaleceń dotyczących dawkowania dla każdej postaci produktu leczniczego.

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

Dawkowanie
Produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej jest wskazany do stosowania wyłącznie u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dla dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat dostępna jest inna postać produktu leczniczego (Noxafil zawiesina doustna).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do poniżej 18 lat podano w Tabeli 1.

Maksymalna objętość dawki przygotowanej przy użyciu jednej dostępnej w obrocie saszetki produktu leczniczego Noxafil dojelitowy proszek i roztwór do sporządzania zawiesiny doustnej, którą można podać za pomocą strzykawki dozującej o pojemności 10 ml, wynosi 8 ml, co odpowiada dawce maksymalnej 240 mg (tj. dawce zalecanej dla pacjentów o masie ciała 40 kg). U dzieci i młodzieży o masie ciała > 40 kg zaleca się stosowanie pozakonazolu w tabletkach, jeśli dany pacjent może połknąć tabletkę w całości. Dodatkowe informacje o dawkowaniu, patrz ChPL tabletek.

Tabela 1. Zalecana dawka dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat) o masie ciała od 10 do 40 kg

Masa ciała (kg)	Dawka (objętość)
10-< 12 kg	90 mg (3 ml)
12-< 17 kg	120 mg (4 ml)
17-< 21 kg	150 mg (5 ml)
21-< 26 kg	180 mg (6 ml)
26-< 36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

W 1. dniu leczenia zalecaną dawkę podaje się dwukrotnie.
Po 1. dniu leczenia zalecaną dawkę podaje się raz na dobę.

Czas trwania leczenia
U pacjentów z inwazyjną aspergilozą, zalecany całkowity czas trwania leczenia to 6-12 tygodni.
U pacjentów z opornymi na leczenie inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi (ang. IFI, invasive fungal infections) lub u pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi z nietolerancją na leczenie pierwszej linii czas trwania leczenia należy dostosować do stopnia nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej.
U pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktykę inwazyjnych zakażeń grzybiczych produktem leczniczym Noxafil należy rozpocząć na kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować jeszcze przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofili przekroczy 500 komórek na mm^3. Czas trwania leczenia zależy od ustępowania neutropenii lub skutków immunosupresji.

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie przypuszcza się, żeby zaburzenia czynności nerek wpływały na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pozakonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane kliniczne nie są dostępne.

Sposób podawania
Podanie doustne po rekonstytucji.

Dawkę należy podać doustnie w ciągu 30 minut po sporządzeniu mieszaniny.

Produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej, musi być podawany dołączonymi do produktu leczniczego strzykawkami z końcówką z nacięciem. Szczegółowe informacje na temat przygotowywania i podawania dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej podano w punkcie 6.6 oraz w Instrukcji użycia.

Produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od nich (patrz punkt 5.2).

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

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych 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 produkty lecznicze z grupy azoli.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
W czasie leczenia pozakonazolem zgłaszano reakcje ze strony wątroby (np. łagodne do umiarkowanych 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 (patrz punkt 4.8).

Monitorowanie czynności wątroby
Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać w trakcie leczenia pozakonazolem. Pacjenci, u których w czasie stosowania pozakonazolu stwierdzono odbiegające od normy wartości prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia pozakonazolem w przypadku, gdy kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na rozwój choroby wątroby.

Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na możliwość zwiększenia jego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2).

Wydłużenie odstępu QTc
Stosowanie niektórych związków z grupy azoli jest związane z wydłużeniem odstępu QTc. Pozakonazolu nie wolno stosować z innymi produktami leczniczymi, 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 produktów leczniczych, 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 produkty lecznicze przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) i efawirenz
Stosowane jednocześnie z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenia. Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

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.

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).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan
Ten produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sorbitol
Ten produkt leczniczy zawiera 47 mg sorbitolu (E420) na ml.
W produktach leczniczych do stosowania doustnego, sorbitol może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.
Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Glikol propylenowy
Ten produkt leczniczy zawiera 7 mg glikolu propylenowego (E1520) na ml.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pozakonazol
Pozakonazol jest metabolizowany poprzez UDP glukuronizację (reakcja enzymatyczna II fazy) i w warunkach *in vitro* jest usuwany przez glikoproteinę P (P-gp). Z tego względu związki będące inhibitorami (np. werapamil, cyklosporyna, chinidyna, klarytromycyna, erytromycyna itp.) lub induktorami (np. ryfampicyna, ryfabutyna, niektóre produkty lecznicze przeciwdrgawkowe itp.) wyżej wymienionych szlaków eliminacji, mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenia

pozakonazolu w osoczu.

Flukloksacylina
Flukloksacylina (induktor CYP450) może zmniejszać stężenia pozakonazolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i flukloksacyliny, chyba że potencjalne 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 produktu leczniczego 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 produktów leczniczych, 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
Nie obserwowano znaczących klinicznie następstw w przypadku stosowania pozakonazolu w postaci tabletek jednocześnie z produktami leczniczymi zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki pozakonazolu w postaci tabletek w przypadku, gdy jest on stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi zobojętniającymi, antagonistami receptora H_2 i inhibitorami pompy protonowej.

<u>Wpływ pozakonazolu na inne produkty lecznicze</u>
Pozakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie pozakonazolu z substratami CYP3A4 może znacznie zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4. Przykładem może być działanie na takrolimus, syrolimus, atazanawir oraz midazolam, opisane poniżej. Zaleca się zachowanie ostrożności w czasie jednoczesnego stosowania pozakonazolu i substratów CYP3A4 podawanych dożylnie. Może być konieczne zmniejszenie dawki substratu CYP3A4. Jeśli pozakonazol podaje się jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4, których zwiększenie stężenia w osoczu może wiązać się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, należy dokładnie monitorować stężenie substratu CYP3A4 w osoczu i (lub) działania niepożądane. W razie konieczności należy dostosować dawkę. Kilka badań dotyczących interakcji było prowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których występuje większa ekspozycja na pozakonazol w porównaniu do pacjentów otrzymujących taką samą dawkę. Wpływ pozakonazolu na substraty CYP3A4 u pacjentów może być nieco niższy niż obserwowany u zdrowych ochotników. Można oczekiwać, że będzie on zmienny u różnych pacjentów z uwagi na fakt zmiennej ekspozycji. Wpływ jednoczesnego podawania pozakonazolu na stężenie substratów CYP3A4 w osoczu może również wykazywać zmienność u pojedynczego pacjenta.

Terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd, halofantryna i chinidyna (substraty CYP3A4)
Jednoczesne podawanie pozakonazolu i terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, halofantryny oraz chinidyny jest przeciwwskazane. Jednoczesne podawanie może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadkich przypadków *torsade 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).

Wenetoklaks
W porównaniu z wenetoklaksem w dawce 400 mg podawanym w monoterapii, jednoczesne podawanie pozakonazolu w dawce 300 mg, 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).

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 mc.) o 83%. W innym badaniu na zdrowych ochotnikach, wielokrotne podawanie 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-krotnie 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-krotnie i 4,5-krotnie. Dodatkowo, pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej (200 mg lub 400 mg) podawany jednocześnie wydłużał średni okres półtrwania midazolamu od około 3-4 godzin do 8-10 godzin.
Z uwagi na ryzyko wydłużonego działania sedacyjnego, zaleca się rozważenie dostosowania dawki benzodiazepin, które metabolizowane są przez CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, alprazolam) podczas jednoczesnego podawania z pozakonazolem (patrz punkt 4.4) oraz odniesienie się również do ChPL odpowiednich benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4.

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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego, 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 produktów leczniczych 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 jeden raz 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 leczenia atazanawirem lub atazanawirem i rytonawirem towarzyszyło zwiększenie poziomów bilirubiny w osoczu. Przy jednoczesnym podawaniu z pozakonazolem zalecane jest częste monitorowanie działań niepożądanych oraz objawów toksyczności związanych z działaniem produktów leczniczych antyretrowirusowych będących substratami dla CYP3A4.

Produkty lecznicze 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 produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe. Może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych 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
Kwas ATRA jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe CYP450, a w szczególności CYP3A4. Jego jednoczesne podawanie z pozakonazolem, który jest silnie działającym inhibitorem CYP3A4, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tretynoinę, powodując zwiększone ryzyko objawów toksyczności (zwłaszcza hiperkalcemii). Należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy, a w razie potrzeby należy rozważyć właściwe dostosowanie dawki tretynoiny podczas leczenia pozakonazolem oraz w ciągu następnych dni po leczeniu.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie wolno podawać kobietom w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają ryzyko dla płodu.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy zachować ostrożność, ponieważ w związku ze stosowaniem pozakonazolu zgłaszano przypadki występowania pewnych działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności, itp.), które

mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z badań klinicznych prowadzonych u dorosłych z zastosowaniem postaci zawiesiny doustnej, dożylnej i tabletek oraz u dzieci i młodzieży z zastosowaniem postaci dożylnej, tabletek oraz proszku do sporządzania zawiesiny.
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia były: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (3,5%) oraz wysypka (2,6%).

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*

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia serca	zespół wydłużonego QT[§], nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym[§], kołatanie serca, bradykardia, dodatkowe skurcze nadkomorowe, tachykardia	Niezbyt często
	torsade de pointes, nagły zgon, częstoskurcz komorowy, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często
	zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, krwotok z nosa, czkawka, niedrożność nosa, ból opłucnowy, przyspieszenie i spłycenie oddechu	Niezbyt często
	nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	Bardzo często
	wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zaparcia, dyskomfort w okolicy odbytu i w odbytnicy	Często
	zapalenie trzustki, rozdęcie brzucha, zapalenie jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, odbijanie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obrzęk jamy ustnej	Niezbyt często
	krwotok z przewodu pokarmowego, niedrożność jelit	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	wzrost wartości laboratoryjnych parametrów czynności wątroby (zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność GGTP)	Często
	uszkodzenie hepatocytów, zapalenie wątroby, żółtaczka, powiększenie wątroby, cholestaza, objawy hepatotoksyczności, zaburzenie czynności wątroby	Niezbyt często
	niewydolność wątroby[§], cholestatyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby i śledziony, tkliwość okolicy wątroby, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	Często
	owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, rumień, wybroczyny	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona, wysypka pęcherzykowa	Rzadko
	reakcja nadwrażliwości na światło[§]	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, ból szyi, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często
	nerkowa kwasica cewkowa, śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączki	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
	ból piersi	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podwyższona temperatura ciała (gorączka), astenia, uczucie zmęczenia	Często
	obrzęki, ból, dreszcze, złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, nietolerancja na produkt leczniczy, uczucie roztrzęsienia, zapalenie błon śluzowych	Niezbyt często
	obrzęk języka, obrzęk twarzy	Rzadko
Badania diagnostyczne	zmiany stężeń innych produktów leczniczych, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej	Niezbyt często

* W oparciu o działania niepożądane stwierdzane po stosowaniu zawiesiny doustnej, tabletek dojelitowych, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.
§ Patrz punkt 4.4.

Opis wybranych działań niepożądanych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Podczas obserwacji prowadzonej po wprowadzeniu do obrotu pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej zgłoszono śmiertelny przypadek ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, pozakonazolu w postaci tabletek oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oceniono u 31 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat z diagnozą możliwej, prawdopodobnej lub potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy. Profil bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu u dzieci i młodzieży z inwazyjną aspergilozą był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu.

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

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej.

W czasie badań klinicznych u pacjentów, stosujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej w dawce do 1600 mg/dobę, nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż te, które stwierdzono u pacjentów leczonych mniejszymi dawkami. Przypadkowe przedawkowanie dotyczyło jednego pacjenta, który przyjmował 1200 mg pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej dwa razy na dobę przez 3 dni. Nie zanotowano żadnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania
Pozakonazol jest inhibitorem 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 > 3000 klinicznych izolatów grzybów pleśniowych z lat 2010-2018, 90% grzybów innych niż *Aspergillus* wykazywało następujące minimalne stężenie hamujące (ang. MIC, minimum inhibitory concentration) *in vitro*: *Mucorales* spp. (n=81) – 2 mg/l; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) – 2 mg/l; *Exophiala dermatiditis* (n=15) – 0,5 mg/l oraz *Purpureocillium lilacinum* (n=21) – 1 mg/l.

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pozakonazolu określono (produkt leczniczy Noxafil tabletki dojelitowe; produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej; produkt leczniczy Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Stosowanie pozakonazolu w tych grupach wiekowych potwierdzono na podstawie danych z odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań pozakonazolu, prowadzonych z udziałem dorosłych oraz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i skuteczności z badań prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży oraz modelowania farmakokinetyki populacyjnej (patrz punkt 5.2).

Farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej oceniano u 115 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat w nierandomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z sekwencyjnym zwiększaniem dawki (Badanie 097). Dzieciom i młodzieży z osłabioną odpornością i potwierdzoną lub podejrzewaną neutropenią podawano pozakonazol w dawce 3,5 mg/kg mc., 4,5 mg/kg mc. lub 6,0 mg/kg mc. na dobę (dwa razy na dobę w dniu 1.). Wszystkich 115 pacjentów otrzymywało początkowo pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji co najmniej przez 7 dni, a u 63 pacjentów leczenie zmieniono na dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej. Średni całkowity czas trwania leczenia (pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej) wszystkich leczonych pacjentów wynosił 20,6 dni (patrz punkt 5.2).

Badanie PN104 było badaniem otwartym, w którym wzięło udział 31 dzieci i młodzieży z możliwą, prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozą (zgodnie z definicjami EORTC/MSG), z czego 9 miało prawdopodobną lub potwierdzoną inwazyjną aspergilozę. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy wiekowe; mediana wieku dla kohorty wiekowej 1 (n=14) wynosiła 8,0 lat (od 2 lata do 11 lat), a dla kohorty wiekowej 2 (n=17) wynosiła 14,0 lat (od 12 lat do 17 lat).

Wszyscy uczestnicy początkowo otrzymywali dożylną postać produktu leczniczego w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę pierwszego dnia, a następnie raz na dobę. Po 7 dniach ciągłego leczenia raz na dobę uczestnicy mogli zmienić leczenie na postać tabletek (jeśli masa ciała > 40 kg, 300 mg raz na dobę) lub na postać proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (dawkowanie w zależności od masy ciała dla pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg) na czas leczenia do 12 tygodni. Dwunastu pacjentów zmieniło leczenie na pozakonazol w postaci tabletek, a 10 pacjentów zmieniło leczenie na pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. Mediana całkowitego czasu leczenia (zakres) wynosiła 49 dni (od 2 do 88 dni).

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były globalna odpowiedź kliniczna (częściowa lub całkowita odpowiedź) w 6. tygodniu i 12. tygodniu (populacja objęta pełną analizą, n=31) oraz nawrót inwazyjnej aspergilozy w ciągu 28 dni po zakończeniu leczenia (populacja odpowiadająca na leczenie, n=25). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli korzystną globalną odpowiedź kliniczną w 6. tygodniu i 12. tygodniu wynosił odpowiednio 67,7%, CI 95% [48,6; 83,3] oraz 77,4% CI 95% [58,9; 90,4]. W populacji odpowiadającej na leczenie nie odnotowano nawrotów w ciągu 28 dni po zakończeniu leczenia.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi około 83%. Podanie pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej po spożyciu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu u dorosłych nie wpływało w sposób istotny na wartość AUC i powodowało umiarkowane (23% do 41%) zmniejszenie wartości C_{max}. Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnego wpływu spożycia posiłku na biodostępność pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat. Z tego względu dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej można podawać niezależnie od posiłków.

Można spodziewać się, że ze względu na podobieństwo do tabletek dojelitowych jednoczesne podawanie pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej z produktami leczniczymi wpływającymi na pH soku żołądkowego lub motorykę

żołądka nie wpłynie w sposób istotny na farmakokinetykę pozakonazolu.

Przeprowadzono badanie rozpuszczania *in vitro* w celu oceny wpływu alkoholu (5, 10, 20 i 40%) na rozpuszczanie produktu leczniczego Noxafil w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. Stwierdzono, że pozakonazol szybciej uwalnia się z produktu leczniczego Noxafil w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej w obecności alkoholu *in vitro*, co może zakłócać jego właściwości opóźnionego uwalniania.

Dystrybucja
Na podstawie modelowania PK populacyjnej u dzieci i młodzieży otrzymujących produkty lecznicze iv. lub PFS centralna objętość dystrybucji pozakonazolu wynosi 112 l (5,2% RSE). Pozakonazol silnie wiąże się z białkami (> 98%), głównie z albuminą surowicy.

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 pozakonazolu, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (w powstawaniu których uczestniczy CYP450) stanowią tylko znikomą ilość. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią około 17% podanej dawki, znakowanej radioizotopem.

Eliminacja
Pozakonazol jest wolno eliminowany, a średnia wartość klirensu wynosi 4,7 l/godz. (3,9% RSE) i odpowiada okresowi półtrwania ($t_{½}$) wynoszącemu 24 godziny, zgodnie z wynikami modelowania PK populacyjnej u dzieci i młodzieży otrzymujących produkty lecznicze iv. lub PFS. Po podaniu ^{14}C-pozakonazolu większość radioaktywności promieniotwórczej stwierdza się w kale (77% dawki znakowanej radioizotopem), przy czym główną część stanowi związek macierzysty (66% dawki znakowanej radioizotopem). Klirens nerkowy jest mniej znaczącą drogą eliminacji, przy czym z moczem wydalane jest 14% dawki znakowanej radioizotopem (< 0,2% dawki znakowanej radioizotopem stanowi związek macierzysty). Stężenia osoczowe w stanie stacjonarnym osiągane są przed upływem 7 dni w przypadku podawania produktu leczniczego raz na dobę (dwa razy na dobę w 1. dniu leczenia) u dzieci i młodzieży otrzymujących PFS.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Dzieci i młodzież
Na podstawie modelu populacyjnego farmakokinetyki oceniającego farmakokinetykę pozakonazolu oraz prognozującego ekspozycję u dzieci i młodzieży w badaniu 097 ustalono, że docelowe średnie stężenie pozakonazolu w stanie stacjonarnym (C_{avg}) wynoszące około 1200 ng/ml i $C_{avg} \geq 500$ ng/ml u około 90% pacjentów osiągane jest w przypadku podawania zalecanej dawki pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej. W symulacjach z zastosowaniem modelu farmakokinetyki populacyjnej przewiduje się wartość $C_{avg} \geq 500$ ng/ml u 90% dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg po podaniu przewidzianej dla dorosłych dawki pozakonazolu w postaci tabletek dojelitowych (300 mg dwa razy na dobę w dniu 1. oraz 300 mg raz na dobę, począwszy od dnia 2.).

Z analizy populacyjnej farmakokinetyki pozakonazolu u dzieci i młodzieży w badaniu 097 wynika, że wiek, płeć, zaburzenia czynności nerek i przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu.
Nie zaleca się dostosowania dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu 104 średnie parametry oparte na modelu farmakokinetyki populacyjnej po wielokrotnym podaniu pozakonazolu w postaci tabletek, pozakonazolu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz pozakonazolu w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat otrzymujących pozakonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zostały określone i przedstawione

w **tabeli 3**. Pacjenci zostali przydzieleni do 2 grup wiekowych (od 2 do poniżej 12 lat; od 12 lat do poniżej 18 lat). Patrz punkt 5.1.

Tabela 3: Średnia geometryczna w stanie stacjonarnym (% średniej geometrycznej współczynnika zmienności [ang. % geometric CV]) parametrów farmakokinetycznych*

Grupa wiekowa	**Rodzaj dawki**	**N†**	**$AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ (ng·h/ml)**	**C_{avg} (ng/ml)**	**C_{max} (ng/ml)**	**C_{min} (ng/ml)**	**T_{max}§ (h)**	**CL/F¶ (l/h)**
Od 2 lat do < 12 lat i ≤ 40 kg	iv.	9	61 900 (49,8)	2580 (49,8)	3630 (30,8)	1710 (82,2)	1,50 (1,25-1,77)	2,56 (47,8)
	PFS	6	45 200 (30,2)	1880 (30,2)	2220 (26,5)	1370 (41,8)	7,00 (6,40-7,20)	3,25 (34,6)
Od 12 lat do < 18 lat i > 40 kg	iv.	13	60 800 (35,6)	2530 (35,6)	3510 (26,8)	1740 (48,5)	1,50 (1,30-1,63)	4,41 (41,8)
	Tabletka	10	47 800 (52,7)	1990 (52,7)	2250 (48,3)	1580 (62,6)	7,15 (6,70-7,30)	6,27 (52,7)

iv. = pozakonazol w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; PFS = pozakonazol w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej; Tabletka = pozakonazol w postaci tabletek dojelitowych; $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$ = pole pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego w osoczu od czasu w okresie od 0 do 24 h; C_{avg} = stężenia uśrednione względem czasu (tj. $AUC_{0\text{-}24\ godziny}$/24 h); C_{max} = odnotowane maksymalne stężenie; C_{min} = odnotowane minimalne stężenie w osoczu; T_{max} = czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu; CL /F = pozorny całkowity klirens z organizmu.
*Szacunkowe parametry zgłaszane tylko dla N > 2 (wyklucza pojedynczego pacjenta ≥ 2 lat do < 12 lat otrzymującego tabletkę i 2 pacjentów ≥ 12 do < 18 lat otrzymujących PFS)
† Niektórzy pacjenci mieli 2 wartości (1 dla podania iv. i 1 dla podania doustnego)
§ Mediana (wartość minimalna-maksymalna)
¶ Klirens (CL dla postaci iv. oraz CL/F dla PFS lub tabletki)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pozakonazolu, tak jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych produktów leczniczych 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 produktu leczniczego przez ≥ 3 miesiące u psów, dla ekspozycji ogólnoustrojowej mniejszej od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi, wystąpiły przypadki fosfolipidozy neuronów. Nie zaobserwowano tego zjawiska u małp, otrzymujących produkt leczniczy przez rok. W dwunastomiesięcznym badaniu neurotoksyczności u psów i małp nie stwierdzono wpływu na czynność ośrodkowego, ani obwodowego układu nerwowego dla ekspozycji ogólnoustrojowej większej od uzyskanej 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 nieklinicznym, w którym pozakonazol podawano dożylnie bardzo młodym psom (podawany od 2.–8. tygodnia życia) stwierdzono częstsze występowanie powiększenia komór mózgu u osobników leczonych w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powiększenia komór mózgu między osobnikami leczonymi a osobnikami kontrolnymi

w trakcie późniejszego pięciomiesięcznego okresu bez podawania pozakonazolu. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości neurologicznych, behawioralnych i rozwojowych u psów z tym objawem i nie odnotowano podobnych zmian w mózgu ani w przypadku doustnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 4 dni do 9 miesięcy), ani też w przypadku dożylnego podawania pozakonazolu młodym psom (w wieku od 10 tygodni do 23 tygodni). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podania produktu leczniczego małpom, nie zaobserwowano wpływu pozakonazolu na wyniki badań elektrokardiograficznych (w tym na odstęp QT i QTc), dla maksymalnych stężeń w osoczu 8,5 razy większych od stężeń osiąganych w czasie stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. W badaniu farmakologicznym dotyczącym bezpieczeństwa wielokrotnego podawania produktu leczniczego szczurom, nie wykazano cech dekompensacji serca w badaniu echokardiograficznym dla ekspozycji ogólnoustrojowej 2,1 razy większych od uzyskanej w czasie stosowania dawek terapeutycznych. Wykazano zwiększenie wartości skurczowej ciśnienia i ciśnienia tętniczego krwi (do 29 mmHg) u szczurów i małp, dla ekspozycji ogólnoustrojowej odpowiednio 2,1 i 8,5 razy większej od uzyskanej 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 przeciwgrzybiczych produktów leczniczych z grupy azoli, wpływ na rozmnażanie był prawdopodobnie spowodowany wpływem produktu leczniczego na steroidogenezę.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Octano-bursztynian hypromelozy

Rozpuszczalnik

woda oczyszczona
glicerol (E422)
metylu parahydroksybenzoesan (E218)
propylu parahydroksybenzoesan
sodu fosforan jednozasadowy jednowodny
kwas cytrynowy bezwodny (E330)
guma ksantanowa (E415)
sodu cytrynian (E331)
sodu sacharynian (E954)
celuloza mikrokrystaliczna
karmeloza sodowa
wapnia karagenanu siarczanu trójsodu fosforan (E407)
roztwór sorbitolu (E420)
potasu sorbinian (E202)
słodki smak jagodowo cytrusowy zawierający glikol propylenowy (E1520), wodę, aromaty naturalne i sztuczne

emulsja przeciwspieniająca Af zawierająca glikol polietylenowy (E1521), oktametylocyklotetrasiloksan, dekametylocyklopentasiloksan i poli(oksy-1,2-etanodiylo), .alfa.-(1-oksooktadecylo)-.omega.-hydroksy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rekonstytucji: 30 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny w następujących opakowaniach:

Opakowanie 1: Zestaw zawiera 8 jednorazowych saszetek z zabezpieczeniem uniemożliwiającym ich otwarcie przez dzieci (PET/aluminium/LLDPE), dwie strzykawki o pojemności 3 ml (zielone) z końcówką z nacięciem, dwie strzykawki o pojemności 10 ml (niebieskie) z końcówką z nacięciem, dwa kubki do mieszania, jedną butelkę z rozpuszczalnikiem o pojemności 473 ml (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) i uszczelką indukcyjną z folii oraz jeden łącznik do butelki dla butelki z rozpuszczalnikiem.

Opakowanie 2: Pudełko zawierające sześć strzykawek o pojemności 3 ml (zielonych) i sześć strzykawek o pojemności 10 ml (niebieskich) z końcówką z nacięciem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszystkie szczegóły dotyczące przygotowania i podawania dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej podano w broszurze z instrukcją użycia dołączonej do zestawu. Rodziców i (lub) opiekunów należy pouczyć, aby przeczytali broszurę z instrukcją użycia przed przystąpieniem do przygotowania i podawania produktu leczniczego Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej.

Każda jednorazowa saszetka zawiera 300 mg pozakonazolu, który jest zawieszany w 9 ml rozpuszczalnika w celu otrzymania łącznie 10 ml zawiesiny o końcowym stężeniu wynoszącym około 30 mg na ml.

Uwaga: do przygotowania produktu leczniczego Noxafil należy używać WYŁĄCZNIE rozpuszczalnika zawartego w zestawie.

Uwaga: aby mieć pewność, że podana zostanie prawidłowa dawka, do przygotowania i podawania produktu leczniczego należy używać WYŁĄCZNIE załączonych strzykawek z końcówką z nacięciem. Konstrukcja strzykawki z końcówką z nacięciem zapobiega agregacji zawiesiny w czasie przygotowania i podawania.

Do podawania produktu leczniczego Noxafil przez sondę do żywienia dojelitowego należy używać dołączonej do zestawu strzykawki z końcówką z nacięciem. Rozmiar sondy do żywienia dojelitowego należy wybrać na podstawie cech pacjenta. Należy użyć odpowiedniej sondy do żywienia dojelitowego w zależności od materiału, z którego jest wykonana, zgodnie z poniższą tabelą.

Rodzaj	**Materiał, z którego wykonano sondę**	**Rozmiar sondy**
Sonda żołądkowa	Poliuretan	16 Fr lub większa
	Silikon	14 Fr lub większa
Sonda nosowo-żołądkowa	PVC*	12 Fr lub większa
	Poliuretan	12 Fr lub większa

*PVC – polichlorek winylu

Sondę należy ponownie przepłukać co najmniej 10 ml wody, aby upewnić się, że produkt leczniczy Noxafil został podany i aby oczyścić sondę.

Zawiesina pozostała w kubku do mieszania, po podaniu wymaganej objętości, nie może być ponownie użyta i musi zostać wyrzucona.

Dawkę należy podać doustnie w ciągu 30 minut po sporządzeniu mieszaniny.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 września 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<{MM/RRRR}>

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Merck Sharp & Dohme B. V. Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, Holandia

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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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 LUB 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

Noxafil 40 mg/ml zawiesina doustna
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 40 mg pozakonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także płynną glukozę, benzoesan sodu (E211), alkohol benzylowy, glikol propylenowy (E1520).
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna butelka zawierająca 105 ml zawiesiny doustnej.
Do opakowania dołączona jest miarka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej NIE należy stosować zamiennie z lekiem Noxafil w postaci tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Jakąkolwiek pozostałość leku należy wyrzucić po 4 tygodniach od otwarcia butelki. Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

noxafil zawiesina doustna

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NALEPKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 40 mg/ml zawiesina doustna
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny zawiera 40 mg pozakonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także płynną glukozę, benzoesan sodu (E211), alkohol benzylowy, glikol propylenowy (E1520).
Przed zastosowaniem leku należy przeczytać ulotkę dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

105 ml
zawiesina doustna

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić po 4 tygodniach. Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/001

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 CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka dojelitowa zawiera 100 mg pozakonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

24 tabletki dojelitowe
96 tabletek dojelitowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej NIE należy stosować zamiennie z lekiem Noxafil w postaci tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/002 24 tabletki
EU/1/05/320/003 96 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

noxafil tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe
pozakonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 300 mg pozakonazolu.
Każdy ml zawiera 18 mg pozakonazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu eter sulfobutylowy beta-cyklodekstryny (SBECD), wersenian disodowy, kwas solny i sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Fiolka jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/004 1 fiolka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Noxafil 300 mg sterylny koncentrat
pozakonazol
Podanie dożylne po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz ulotka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
pozakonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 300 mg pozakonazolu. Po rekonstytucji stężenie dojelitowej zawiesiny doustnej wynosi około 30 mg na ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Po rekonstytucji produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan, glikol propylenowy (E1520) oraz roztwór sorbitolu (E420). Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

To pudełko zawiera opakowanie (opakowanie 1) z: 8 saszetkami, dwiema strzykawkami z końcówką z nacięciem o pojemności 3 ml oraz dwiema o pojemności 10 ml, dwoma kubeczkami do mieszania, jedną butelką z rozpuszczalnikiem i jednym łącznikiem do butelki; oraz opakowanie (opakowanie 2) z: dodatkowymi sześcioma strzykawkami z końcówką z nacięciem o pojemności 3 ml oraz dwiema o pojemności 10 ml.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej NIE może być stosowany zamiennie z lekiem Noxafil zawiesina doustna.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Po rekonstytucji: dojelitowa zawiesina doustna musi być zużyta w ciągu 30 minut.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

noxafil 300 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE WEWNĘTRZNE – Opakowanie 1 (z 2) (BEZ BLUE BOX)
NOXAFIL 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
pozakonazol

Opakowanie 1 (z 2)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera 300 mg pozakonazolu. Po rekonstytucji stężenie dojelitowej zawiesiny doustnej wynosi około 30 mg na ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Po rekonstytucji produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan, glikol propylenowy (E1520) oraz roztwór sorbitolu (E 420). Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
To opakowanie zawiera: 8 saszetek, dwie strzykawki z końcówką z nacięciem o pojemności 3 ml oraz dwie o pojemności 10 ml, dwa kubki do mieszania, jedną butelkę z rozpuszczalnikiem i jeden łącznik do butelki.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki i broszurą przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej NIE może być stosowany zamiennie z lekiem Noxafil zawiesina doustna.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Po rekonstytucji: dojelitowa zawiesina doustna musi być zużyta w ciągu 30 minut.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

noxafil 300 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA SASZETKI dla produktu leczniczego NOXAFIL 300 mg dojelitowy proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Noxafil 300 mg dojelitowy proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
pozakonazol

podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki i broszurą przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MSD

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA butelki z ROZPUSZCZALNIKIEM przeznaczonym do stosowania z produktem leczniczym Noxafil 300 mg dojelitowy proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik dla produktu leczniczego **Noxafil**

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan, glikol propylenowy (E1520) oraz roztwór sorbitolu (E420). Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

473 ml

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Dokładnie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki i broszurą przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/005

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 CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (BEZ BLUE BOX) – Opakowanie 2 (z 2) – DODATKOWE STRZYKAWKI do stosowania z produktem leczniczym Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Przeznaczone wyłącznie do stosowania z zestawem dla produktu leczniczego **Noxafil 300 mg** dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowanie 2 (z 2)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

To pudełko tekturowe zawiera sześć osobno pakowanych doustnych strzykawek dozujących z końcówką z nacięciem o pojemności 3 ml oraz sześć o pojemności 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/320/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy przeczytać broszurę z instrukcją dołączoną do zestawu dla produktu leczniczego Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Nie dotyczy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

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

Ten lek działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu niektórych rodzajów grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Noxafil może być stosowany u dorosłych w leczeniu wymienionych niżej rodzajów zakażeń grzybiczych, kiedy inne leki przeciwgrzybicze nie działają lub nie mogą być dłużej przyjmowane:
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus,* jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu lekami przeciwgrzybiczymi amfoterycyną B lub itrakonazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Fusarium*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania amfoterycyny B;
- zakażeń grzybami powodującymi rozwój takich chorób, jak chromoblastomykoza i maduromykoza (mycetoma), jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu itrakonazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania itrakonazolu;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Coccidioides*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B, itrakonazolem lub flukonazolem, albo konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków;
- nieleczonych wcześniej zakażeń jamy ustnej i gardła (znanych jako pleśniawki), spowodowanych przez grzyby zwane *Candida*.

Ten lek może być również stosowany profilaktycznie w celu zapobiegania 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 (ang. AML, acute myelogenous leukaemia) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. MDS, myelodysplastic syndromes);
- u pacjentów stosujących wysokodawkową terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek szpiku (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Noxafil

Kiedy nie przyjmować leku Noxafil
- 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 Noxafil, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Noxafil, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Noxafil 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 chorób nowotworowych);
- jeśli pacjent przyjmuje wenetoklaks (lek stosowany w leczeniu chorób nowotworowych).

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).

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

Jeśli podczas przyjmowania leku Noxafil 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.

Dzieci
Leku Noxafil zawiesina doustna nie należy stosować u dzieci i młodzieży (w wieku 17 lat i młodszych).

Noxafil 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 Noxafil, 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 Tourette'a i chorób psychicznych),
- halofantrynę (stosowaną w leczeniu malarii),
- chinidynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń rytmu serca).

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

Inne leki
Należy zapoznać się z powyższą listą leków, których nie wolno stosować w czasie leczenia lekiem Noxafil. 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 Noxafil. 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 Noxafil poprzez zwiększenie stężenia leku Noxafil we krwi.

Następujące leki mogą spowodować obniżenie poziomu leku Noxafil we krwi i w ten sposób zmniejszyć skuteczność leku Noxafil:
- 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 profilaktyce napadów drgawkowych);
- efawirenz i fosamprenawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym);
- leki stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu w żołądku, takie jak: cymetydyna i ranitydyna lub omeprazol i podobne leki zwane inhibitorami pompy protonowej.

Lek Noxafil 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 Noxafil należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Noxafil 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 Noxafil"). 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 Noxafil powinna powiadomić lekarza.
Nie należy stosować leku Noxafil 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 Noxafil należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Podczas przyjmowania leku Noxafil 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 Noxafil zawiera glukozę
Noxafil 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. Glukoza zawarta w leku może wpływać szkodliwie na zęby.

Lek Noxafil zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 5 ml zawiesiny, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Lek Noxafil zawiera benzoesan sodu
Lek zawiera 10 mg benzoesanu sodu (E211) w 5 ml zawiesiny.

Lek Noxafil zawiera alkohol benzylowy
Lek zawiera do 1,25 mg alkoholu benzylowego w 5 ml zawiesiny. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Lek Noxafil zawiera glikol propylenowy
Lek zawiera do 24,75 mg glikolu propylenowego (E1520) w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak przyjmować lek Noxafil

Leku Noxafil w postaci zawiesiny doustnej nie wolno przyjmować zamiennie z lekiem Noxafil w postaci tabletek, ani lekiem Noxafil 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 Noxafil 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 (dwie miarki po 5 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 Noxafil
W przypadku zażycia zbyt dużej dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem opieki zdrowotnej.

Pominięcie przyjęcia leku Noxafil
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 neutrofili, czyli rodzaju 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 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 lub 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 skutkuje wysokim ciśnieniem tętniczym krwi z niskim stężeniem potasu (widocznym w badaniu krwi).

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po przyjęciu leku Noxafil;
- 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 Noxafil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Jeśli po czterech tygodniach 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 Noxafil
- Substancją czynną leku Noxafil jest pozakonazol. Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 40 miligramów pozakonazolu.
- Pozostałe składniki to: polisorbat 80, symetikon, sodu benzoesan (E211), sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, glicerol, guma ksantanowa, syrop glukozowy, tytanu dwutlenek (E171), syntetyczny dodatek smakowy wiśniowy zawierający alkohol benzylowy i glikol propylenowy (E1520) oraz woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Noxafil i co zawiera opakowanie
Noxafil to 105 ml białej zawiesiny doustnej o smaku wiśniowym w butelce wykonanej ze szkła oranżowego. Do każdej butelki dołączona jest miarka do odmierzania 2,5 i 5 ml dawek zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wytwórca
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Noxafil 100 mg tabletki dojelitowe
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 Noxafil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Noxafil
3. Jak przyjmować lek Noxafil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Noxafil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

Ten lek działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu niektórych rodzajów grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Noxafil może być stosowany u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg, w leczeniu następujących rodzajów zakażeń grzybiczych:
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus*;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Fusarium*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania amfoterycyny B;
- zakażeń grzybami powodującymi rozwój takich chorób, jak chromoblastomykoza i maduromykoza (mycetoma), jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu itrakonazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania itrakonazolu;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Coccidioides*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B, itrakonazolem lub flukonazolem, albo konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków.

Ten lek może być również stosowany profilaktycznie w celu zapobiegania zakażeniom grzybiczym u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg, 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 (ang. AML, acute myelogenous leukaemia) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. MDS, myelodysplastic syndromes);
- u pacjentów stosujących wysokodawkową terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek szpiku (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Noxafil

Kiedy nie przyjmować leku Noxafil
- 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 Noxafil, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Noxafil należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Noxafil 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 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 chorób nowotworowych);
- jeśli pacjent przyjmuje wenetoklaks (lek stosowany w leczeniu chorób nowotworowych).

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).

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

Jeśli podczas przyjmowania leku Noxafil 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.

Dzieci
Leku Noxafil nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Noxafil 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 Noxafil, 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 Tourette'a i chorób psychicznych),
- halofantrynę (stosowaną w leczeniu malarii),
- chinidynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń rytmu serca).

Noxafil 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. Noxafil 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).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Noxafil. W razie wątpliwości przed zastosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Inne leki
Należy zapoznać się z podanym wyżej wykazem leków, których nie można stosować podczas przyjmowania leku Noxafil. Oprócz leków wymienionych wyżej, także stosowanie innych leków może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, które może się zwiększyć, jeśli leki te przyjmowane są jednocześnie z lekiem Noxafil. Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach (wydawanych na receptę i dostępnych bez recepty).

Pewne leki mogą spowodować podwyższenie poziomu leku Noxafil we krwi i w ten sposób zwiększyć ryzyko wystąpienia jego działań niepożądanych.

Wymienione niżej leki mogą spowodować obniżenie poziomu leku Noxafil we krwi i w ten sposób zmniejszyć skuteczność leku Noxafil:
- 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;
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym).

Lek Noxafil 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 Noxafil należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, wówczas przed rozpoczęciem stosowania leku Noxafil powinna powiadomić lekarza.
Nie należy stosować leku Noxafil 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 Noxafil należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Podczas przyjmowania leku Noxafil 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 Noxafil zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak przyjmować lek Noxafil

Leku Noxafil w postaci tabletek nie wolno zamieniać z lekiem Noxafil w postaci 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.

Jakie dawki leku należy przyjmować
Zazwyczaj przyjmuje się dawkę wynoszącą 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę w pierwszym dniu leczenia, a następnie 300 mg (trzy tabletki po 100 mg) raz na dobę.

Czas leczenia może zależeć od rodzaju zakażenia i lekarz może go indywidualnie dostosować u poszczególnych pacjentów. Nie wolno samodzielnie zmieniać dawki leku ani schematu leczenia bez wcześniejszego uzgodnienia z lekarzem.

Sposób przyjmowania leku
- Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.
- Tabletek nie wolno rozgniatać, żuć, dzielić ani rozpuszczać.
- Tabletki można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Noxafil
W przypadku podejrzewania przyjęcia zbyt dużej dawki leku Noxafil należy natychmiast powiadomić lekarza lub zgłosić się do szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Noxafil
- W przypadku pominięcia dawki leku należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe.
- Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- 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
Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane opisane poniżej, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

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 neutrofili, czyli rodzaju 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 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 lub 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 skutkuje wysokim ciśnieniem tętniczym krwi z niskim stężeniem potasu (widocznym w badaniu krwi).

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po przyjęciu leku Noxafil;
- 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 Noxafil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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 Noxafil
- Substancją czynną leku jest pozakonazol. Każda tabletka zawiera 100 mg pozakonazolu.
- Pozostałe składniki to: octano-bursztynian hypromelozy; celuloza mikrokrystaliczna; hydroksypropyloceluloza (E463); krzemionka dentystyczna; sodu kroskarmeloza; magnezu stearynian; alkohol poliwinylowy; makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk; żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Noxafil i co zawiera opakowanie
Noxafil tabletki dojelitowe ma postać pokrytych żółtą powłoką tabletek w kształcie kapsułek z wytłoczonym po jednej stronie napisem „100". Lek pakowany jest w blistrach do pudełek tekturowych po 24 (2x12) tabletki lub 96 (8x12) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wytwórca
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pozakonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem 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 Noxafil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Noxafil
3. Jak stosować lek Noxafil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Noxafil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

Noxafil działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu niektórych rodzajów grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Noxafil może być stosowany u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu następujących rodzajów zakażeń grzybiczych:
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus*;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Fusarium*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania amfoterycyny B;
- zakażeń grzybami powodującymi rozwój takich chorób, jak chromoblastomykoza i maduromykoza (mycetoma), jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu itrakonazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania itrakonazolu;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Coccidioides*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B, itrakonazolem lub flukonazolem, albo konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków.

Noxafil może być również stosowany w celu zapobiegania zakażeniom grzybiczym u dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 lat, 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 (ang. AML, acute myelogenous leukaemia) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. MDS, myelodysplastic syndromes);
- u pacjentów stosujących wysokodawkową terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek szpiku (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Noxafil

Kiedy nie stosować leku Noxafil
- 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 Noxafil, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Noxafil, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Noxafil 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 leku Noxafil może być konieczne wykonywanie badań krwi.
- 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 chorób nowotworowych);
- jeśli pacjent przyjmuje wenetoklaks (lek stosowany w leczeniu chorób nowotworowych).

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).

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

Dzieci
Leku Noxafil nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Noxafil 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 Noxafil, 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 Tourette'a oraz choroby psychicznej),
- halofantrynę (stosowaną w leczeniu malarii),

- chinidynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń rytmu serca).

Noxafil 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. Noxafil 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 Noxafil, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed przyjęciem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Inne leki

Należy zapoznać się z powyższą listą leków, których nie wolno stosować w czasie leczenia lekiem Noxafil. 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 Noxafil. 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 Noxafil poprzez zwiększenie stężenia leku Noxafil we krwi.

Następujące leki mogą spowodować obniżenie poziomu leku Noxafil we krwi i w ten sposób zmniejszyć skuteczność leku Noxafil:

- 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 profilaktyce napadów drgawkowych);
- efawirenz i fosamprenawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym).

Lek Noxafil 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 przyjęciem leku Noxafil należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

Nie wolno karmić piersią w trakcie stosowania leku Noxafil, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do pokarmu kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Podczas przyjmowania leku Noxafil 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 Noxafil zawiera sód
Maksymalna zalecana dobowa dawka tego leku zawiera 924 mg sodu (znajdującego się w soli kuchennej). Odpowiada to 46% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.
W razie przyjmowania leku Noxafil 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji częściej niż na dobę przez dłuższy czas, pacjenci, zwłaszcza jeśli zalecono stosowanie diety o niskiej zawartości soli (sodu), powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Lek Noxafil zawiera cyklodekstrynę
Lek zawiera 6680 mg cyklodekstryny na fiolkę.

3. Jak stosować lek Noxafil

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku dla dorosłych to 300 mg dwa razy na dobę w pierwszej dobie, a następnie 300 mg raz na dobę.

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od 2 do poniżej 18 lat to 6 mg/kg mc. do maksymalnie 300 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 6 mg/kg mc. do maksymalnie 300 mg raz na dobę.

Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zostanie rozcieńczony przez farmaceutę lub pielęgniarkę do odpowiedniego stężenia.

Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji będzie zawsze przygotowywany i podawany pacjentowi przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej.
Pacjent będzie otrzymywał Noxafil:
- przez plastikową rurkę umieszczoną w żyle pacjenta (wlew dożylny)
- zazwyczaj przez około 90 minut.

Czas trwania leczenia może zależeć od rodzaju występującego u pacjenta zakażenia lub od tego, jak długo układ odpornościowy pacjenta nie będzie działał prawidłowo, i może być dostosowany przez lekarza. Pacjent nie powinien zmieniać przyjmowanej dawki samodzielnie ani zmieniać schematu leczenia bez konsultacji z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Noxafil
Ponieważ lek ten będzie podawany pacjentowi pod ścisłym nadzorem lekarskim, jest mało prawdopodobne, aby mogło dojść do pominięcia dawki. Jeśli jednak pacjentowi będzie się wydawało, że mogło dojść do pominięcia dawki, powinien o tym powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie.

Kiedy leczenie za pomocą leku Noxafil zostanie przerwane przez lekarza, pacjent nie powinien odczuwać żadnych skutków.

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 poniżej 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
Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane opisane poniżej, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

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;
- obrzęk, zaczerwienienie i tkliwość wzdłuż żyły, do której podawany był Noxafil;
- 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 neutrofili, czyli rodzaju 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 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 lub nóg;
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki);
- zaburzenia miesiączkowania (nieprawidłowe krwawienia z pochwy);
- trudność w zasypianiu (bezsenność);
- utrata lub zaburzenia mowy;
- 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;
- zapalenie lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

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 skutkuje wysokim ciśnieniem tętniczym krwi z niskim stężeniem potasu (widocznym w badaniu krwi).

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po zastosowaniu leku Noxafil;
- zaczerwienienie skóry.

Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane wymienione powyżej.

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 Noxafil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2 °C do 8 °C).

Lek należy użyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, można go przechowywać maksymalnie przez 24 godziny, w temperaturze wynoszącej od 2 °C do 8 °C (w lodówce). Ten lek przeznaczony jest do jednorazowego użytku; wszelkie pozostałości roztworu należy wyrzucić.

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 Noxafil
- Substancją czynną jest pozakonazol. Każda fiolka zawiera 300 mg pozakonazolu.
- Pozostałe składniki to: sodu eter sulfobutylowy beta-cyklodekstryny (SBECD), wersenian disodowy, kwas solny (stężony), sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Noxafil i co zawiera opakowanie
Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma postać przezroczystej cieczy, bezbarwnej do żółtej. Zmienność zabarwienia roztworu w tym zakresie nie wpływa na jakość leku.

Lek jest dostępny w fiolce szklanej jednorazowego użytku zamkniętej korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem.

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wytwórca
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja podawania produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

- Fiolkę produktu leczniczego Noxafil wyjąć z lodówki i pozostawić do uzyskania przez nią temperatury pokojowej.
- W zależności od końcowego stężenia, które ma być uzyskane (nie mniejszego niż 1 mg/ml i nie większego niż 2 mg/ml), zachowując zasady aseptyki przenieść 16,7 ml pozakonazolu do worka infuzyjnego (lub butelki infuzyjnej) zawierającego zgodny rozcieńczalnik (wykaz rozcieńczalników znajduje się poniżej) w objętości od 150 ml do 283 ml.
- Podawać z centralnego dostępu dożylnego przez centralny cewnik dożylny lub cewnik centralny założony obwodowo (PICC) w powolnym wlewie dożylnym przez około 90 minut. Produktu leczniczego Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.
- Jeśli centralny cewnik dożylny jest niedostępny, wówczas pojedynczy wlew o objętości pozwalającej na uzyskanie rozcieńczenia około 2 mg/ml można podać przez obwodowy cewnik dożylny. W przypadku podawania przez obwodowy cewnik dożylny wlew powinien trwać około 30 minut.
  Uwaga: W badaniach klinicznych wielokrotne podawanie wlewów obwodowo przez tę samą żyłę prowadziło do reakcji w miejscu podania wlewu (patrz punkt 4.8).
- Noxafil przeznaczony jest do jednorazowego podawania.

Poniżej wymieniono produkty lecznicze, które mogą być podawane we wlewie w tym samym czasie przez tę samą linię dożylną (lub kaniulę) co Noxafil koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:

Siarczan amikacyny
Kaspofungina
Cyprofloksacyna
Daptomycyna
Chlorowodorek dobutaminy
Famotydyna
Filgrastym
Siarczan gentamycyny
Chlorowodorek hydromorfonu
Lewofloksacyna
Lorazepam
Meropenem

Mikafungina
Siarczan morfiny
Dwuwinian norepinefryny
Chlorek potasu
Chlorowodorek wankomycyny

Produkty lecznicze niewymienione w powyższej tabeli nie powinny być podawane jednocześnie z produktem leczniczym Noxafil przez tę samą linię dożylną (lub kaniulę).

Roztwór do infuzji należy przed podaniem poddać kontroli wzrokowej, czy nie zwiera cząstek stałych. Roztwór produktu leczniczego Noxafil może być bezbarwny lub mieć barwę bladożółtą. Zmienność zabarwienia roztworu w tym zakresie nie wpływa na jakość produktu leczniczego.

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

Produktu leczniczego Noxafil nie wolno rozcieńczać w:

Roztworze Ringera z dodatkiem mleczanu
5% roztworze glukozy z roztworem Ringera z dodatkiem mleczanu
4,2% roztworze wodorowęglanu sodu

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej:

5% roztwór glukozy w wodzie
0,9% roztworu chlorku sodu
0,45% roztwór chlorku sodu
5% roztwór glukozy i 0,45 % roztwór chlorku sodu
5% roztwór glukozy i 0,9 % roztwór chlorku sodu
5% roztwór glukozy z dodatkiem 20 mEq KCl

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
pozakonazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku lub podaniem tego leku dziecku, 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 dorosłej lub dziecku. 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 Noxafil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Noxafil przez osobę dorosłą lub dziecko
3. Jak przyjmować lek Noxafil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Noxafil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

Ten lek działa przez zabicie lub zahamowanie wzrostu niektórych rodzajów grzybów, które mogą powodować zakażenia u ludzi.

Noxafil może być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu następujących rodzajów zakażeń grzybiczych:
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus*;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Fusarium*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania amfoterycyny B;
- zakażeń grzybami powodującymi rozwój takich chorób, jak chromoblastomykoza i maduromykoza (mycetoma), jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu itrakonazolem lub konieczne było zaprzestanie przyjmowania itrakonazolu;
- zakażeń wywołanych przez grzyby należące do rodzaju *Coccidioides*, jeśli nie uzyskano poprawy po leczeniu amfoterycyną B, itrakonazolem lub flukonazolem, albo konieczne było zaprzestanie przyjmowania tych leków.

Ten lek może być również stosowany w celu zapobiegania zakażeniom grzybiczym u dzieci w wieku od 2 lat, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju takich zakażeń grzybiczych, np.:
- u pacjentów, u których układ odpornościowy jest osłabiony w wyniku chemioterapii stosowanej z powodu ostrej białaczki szpikowej (ang. AML, acute myelogenous leukaemia) lub zespołu mielodysplastycznego (ang. MDS, myelodysplastic syndromes);
- u pacjentów stosujących wysokodawkową terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek szpiku (ang. HSCT, hematopoietic stem cell transplant).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Noxafil przez osobę dorosłą lub dziecko

Kiedy nie przyjmować leku Noxafil
- jeśli osoba dorosła lub dziecko ma uczulenie na pozakonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli osoba dorosła lub dziecko 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 Noxafil, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy osoby dorosłej lub dziecka. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Noxafil należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Więcej informacji na ten temat, w tym informacje dotyczące innych leków mogących wchodzić w interakcje z lekiem Noxafil, podano poniżej w punkcie „Noxafil a inne leki”.

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

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).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy osoby dorosłej lub dziecka (oraz w razie wątpliwości), przed przyjęciem leku Noxafil należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

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

Stosowanie leku Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej z jedzeniem i piciem
Ten lek można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.
Alkohol może wpływać na wchłanianie tego leku.

Dzieci
Leku Noxafil nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Noxafil a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez osobę dorosłą lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które osoba dorosła lub dziecko planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Noxafil, jeśli osoba dorosła lub dziecko 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 Tourette'a i chorób psychicznych),
- halofantrynę (stosowaną w leczeniu malarii),
- chinidynę (stosowaną w leczeniu zaburzeń rytmu serca).

Noxafil 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. Noxafil może spowodować zwiększenie poziomu tych leków we krwi, co może prowadzić do znacznego zmniejszenia 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 Noxafil jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy osoby dorosłej lub dziecka. W razie wątpliwości przed zastosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

<u>Inne leki</u>
Należy zapoznać się z podanym powyżej wykazem leków, których osoba dorosła lub dziecko nie może stosować podczas przyjmowania leku Noxafil. Oprócz leków wymienionych powyżej, także stosowanie innych leków może wiązać się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca, które może się zwiększyć, jeśli leki te przyjmowane są jednocześnie z lekiem Noxafil. Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych przez osobę dorosłą lub dziecko lekach (wydawanych na receptę i dostępnych bez recepty).

Pewne leki mogą spowodować zwiększenie poziomu leku Noxafil we krwi i w ten sposób zwiększyć ryzyko wystąpienia jego działań niepożądanych.

Wymienione poniżej leki mogą zmniejszać poziom leku Noxafil we krwi i w ten sposób zmniejszyć skuteczność leku Noxafil:
- 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;
- flukloksacylina (antybiotyk stosowany w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym).

Lek Noxafil 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 osoby dorosłej lub dziecka (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku Noxafil należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, wówczas przed rozpoczęciem stosowania leku Noxafil powinna powiadomić lekarza.
Nie należy stosować leku Noxafil 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 Noxafil, należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Nie wolno karmić niemowlęcia piersią w trakcie przyjmowania leku Noxafil, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Podczas przyjmowania leku Noxafil 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 Noxafil zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan
Ten lek zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i propylu parahydroksybenzoesan. Lek może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Lek Noxafil zawiera sorbitol
Lek zawiera 47 mg sorbitolu (E420) na ml.
Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

Lek Noxafil zawiera glikol propylenowy
Lek zawiera 7 mg glikolu propylenowego (E1520) na ml.

Lek Noxafil zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Noxafil

Leku Noxafil w postaci dojelitowego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny doustnej nie wolno przyjmować zamiennie z lekiem Noxafil w postaci zawiesiny doustnej.
Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty.

- Sposób przygotowania i podawania dawki leku Noxafil, patrz instrukcja użycia w broszurze. Należy zachować broszurę i kierować się zawartymi w niej wskazówkami za każdym razem, przygotowując lek. Tę broszurę należy przynosić ze sobą na wizyty dziecka u lekarza.
- Należy upewnić się, że lekarz lub farmaceuta wyjaśnili, jak sporządzać i podawać dziecku właściwą dawkę.
- Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy zmieszać przed użyciem z dołączonym rozpuszczalnikiem. Mieszankę trzeba podać dziecku w ciągu 30 minut od sporządzenia.
- Do sporządzenia zawiesiny leku Noxafil należy używać WYŁĄCZNIE rozpuszczalnika zawartego w zestawie.
- Aby mieć pewność, że podana zostanie prawidłowa dawka, do przygotowywania i podawania leku należy używać WYŁĄCZNIE załączonych strzykawek z końcówką z nacięciem.
- Należy przestrzegać instrukcji przekazanych przez lekarza. Lekarz powie, czy i kiedy należy przerwać podawanie dziecku leku Noxafil.

Jakie dawki leku należy przyjmować
Zalecaną dawkę dla dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat o masie ciała od 10 do 40 kg podano w tabeli poniżej.

Masa ciała (kg)	Dawka (objętość)
10-< 12 kg	90 mg (3 ml)
12-< 17 kg	120 mg (4 ml)
17-< 21 kg	150 mg (5 ml)
21-< 26 kg	180 mg (6 ml)
26-< 36 kg	210 mg (7 ml)
36-40 kg	240 mg (8 ml)

W 1. dniu leczenia zalecaną dawkę podaje się dwukrotnie.
Po 1. dniu leczenia zalecaną dawkę podaje się raz na dobę.
U dzieci o masie ciała > 40 kg zaleca się stosowanie leku Noxafil w tabletkach, jeśli mogą połknąć tabletkę w całości.

Długość leczenia może zależeć od rodzaju zakażenia lub czasu utrzymywania się osłabienia układu odpornościowego i może być indywidualnie zmieniana przez lekarza. Nie należy zmieniać dawki ani schematu leczenia bez porozumienia z lekarzem, który przepisał lek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Noxafil przez osobę dorosłą lub dziecko
W przypadku podejrzewania przyjęcia zbyt dużej dawki leku Noxafil przez osobę dorosłą lub dziecko, należy natychmiast powiadomić lekarza lub zgłosić się do szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Noxafil

- W przypadku pominięcia dawki leku przez osobę dorosłą lub dziecko, należy ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe.
- Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu stosowania leku.
- 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 u osoby dorosłej lub dziecka wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej 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, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wykazane w badaniach krwi;
- reakcja alergiczna.

Inne działania niepożądane
Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych:

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10
- 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);
- wykazany w badaniach krwi niski poziom neutrofili, czyli rodzaju białych krwinek (neutropenia), który może zwiększyć podatność na zakażenia;
- gorączka;
- uczucie osłabienia, zawroty głowy, zmęczenie lub senność;
- wysypka;
- świąd;
- zaparcia;
- dyskomfort w odbytnicy.

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 100
- 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;
- wysoki poziom granulocytów kwasochłonnych, czyli rodzaju białych krwinek (eozynofilia), który 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 tętnicze krwi;
- obniżone ciśnienie tętnicze 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 zwiększenie lub zmniejszenie ilości moczu, albo zmianę barwy moczu;
- wysoki poziom kreatyniny 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 lub 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.

<u>Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000</u>
- zapalenie płuc – do jego objawów można zaliczyć duszność i odpluwanie wydzieliny o zmienionej barwie;
- wysokie ciśnienie tętnicze 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 lub 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 zaparcia, utratę apetytu i skurcze jelit;
- zespół hemolityczno-mocznicowy, w którym dochodzi do rozpadu czerwonych krwinek (hemolizy) z lub bez niewydolności nerek;
- pancytopenia, czyli zmniejszenie liczby wszystkich krwinek (krwinek czerwonych i białych, oraz 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 skutkuje wysokim ciśnieniem tętniczym krwi z niskim stężeniem potasu (widocznym w badaniu krwi).

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- niektórzy pacjenci zgłaszali również uczucie dezorientacji po przyjęciu leku Noxafil;
- 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 tej 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 Noxafil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków ani rozpuszczalnika 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.

Prawidłowy sposób usuwania pozostałości leku, patrz broszura z instrukcją stosowania.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Noxafil
Substancją czynną jest pozakonazol. W każdej jednorazowej saszetce dojelitowego proszku do sporządzania zawiesiny doustnej znajduje się proszek koloru złamanej bieli do żółtego zawierający 300 mg pozakonazolu.

Pozostały składnik to: octano-bursztynian hypromelozy.

Rozpuszczalnik zawiera następujące składniki: woda oczyszczona, glicerol (E422), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan, sodu diwodorofosforan jednowodny, kwas cytrynowy bezwodny (E330), guma ksantanowa (E415), sodu cytrynian (E331), sodu sacharynian (E954), celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa, wapnia karagenanu siarczanu trójsodu fosforan (E407), roztwór sorbitolu (E420), potasu sorbinian (E202), słodki smak jagodowo cytrusowy (zawierający glikol propylenowy (E1520), wodę, aromaty naturalne i sztuczne), emulsja przeciwspieniająca Af (zawierająca glikol polietylenowy (E1521) i oktametylocyklotetrasiloksan, dekametylocyklopentasiloksan i poli(oksy-1,2-etanodiyl), alfa-(1-oksooktadecylo)-omega-hydroksy).

Jak wygląda lek Noxafil i co zawiera opakowanie
Noxafil dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny w opakowaniu zawierającym:

Opakowanie 1: Zestaw zawiera 8 jednorazowych saszetek z zabezpieczeniem uniemożliwiającym ich otwarcie przez dzieci (PET/aluminium/LLDPE), dwie strzykawki o pojemności 3 ml (zielone) z końcówką z nacięciem, dwie strzykawki o pojemności 10 ml (niebieskie) z końcówką z nacięciem, dwa kubki do mieszania, jedną butelkę z rozpuszczalnikiem o pojemności 473 ml (HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) i uszczelką indukcyjną z folii oraz jeden łącznik do butelki z rozpuszczalnikiem.

Opakowanie 2: Pudełko zawierające sześć strzykawek o pojemności 3 ml (zielonych) i sześć strzykawek o pojemności 10 ml (niebieskich) z końcówką z nacięciem.
Każda jednorazowa saszetka zawiera 300 mg pozakonazolu, który jest zawieszany w 9 ml rozpuszczalnika w celu otrzymania łącznie 10 ml zawiesiny o końcowym stężeniu wynoszącym około 30 mg na ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

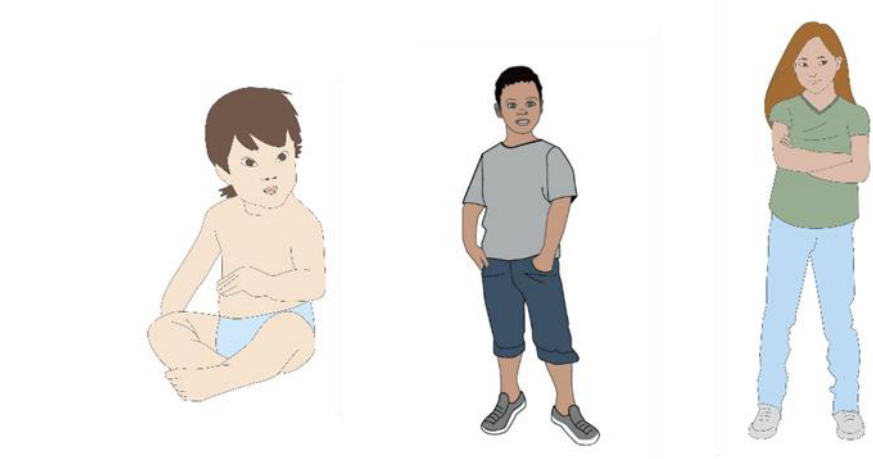
Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

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

Instrukcja użycia

Noxafil 300 mg dojelitowy proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny doustnej
pozakonazol

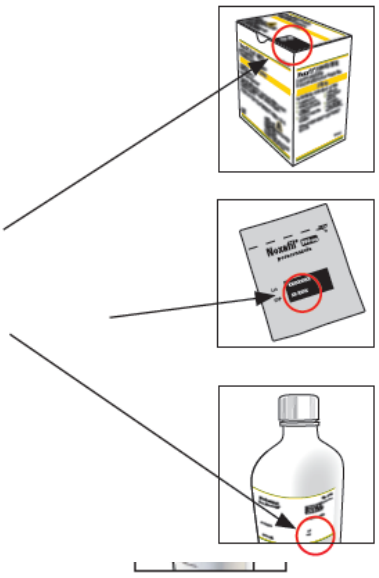
Instrukcja użycia
dla opiekunów małych dzieci i dzieci



- **Należy upewnić się, że przeczytano i zrozumiano treść tej instrukcji użycia.**
- **Tę broszurę należy przynosić ze sobą na wizyty dziecka u lekarza.**

Przed rozpoczęciem

- Przed rozpoczęciem należy upewnić się, że opiekun przeczytał i zrozumiał całą treść tych instrukcji. Mogą one różnić się od instrukcji dla leków, które pacjent stosował w przeszłości.
- Ważne jest, aby wszystko bardzo dokładnie odmierzyć.
- Przed podaniem leku Noxafil, należy sprawdzić wszystkie 3 daty ważności. Data ważności jest wydrukowana na opakowaniu zewnętrznym (Rysunek 1), saszetkach leku Noxafil (Rysunek 2) i rozpuszczalniku (Rysunek 3).
- Nie należy otwierać saszetek leku Noxafil, jeśli opiekun nie jest gotowy do sporządzenia mieszaniny dawki.



Rysunek 1

Rysunek 2

Rysunek 3

Uwaga: w razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przed rozpoczęciem

- Podawana ilość leku Noxafil zależy od masy ciała dziecka. Lekarz poinformuje, jaka dawka leku jest właściwa dla dziecka. Należy zgłaszać się na wszystkie wyznaczone wizyty, aby lekarz mógł na bieżąco przekazywać nowe informacje dotyczące dawkowania leku w miarę wzrostu dziecka.

- Ta broszura zawiera informacje o tym, jak:
  - należy sporządzać płynną postać leku Noxafil
  - należy odmierzać prawidłową dawkę za pomocą strzykawki doustnej
  - należy podawać dziecku lek Noxafil
  - należy czyścić elementy zestawu

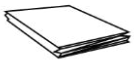
Uwaga: należy umieścić dziecko w bezpiecznym miejscu. Do przygotowania leku Noxafil będą potrzebne obie ręce. Przed przygotowaniem leku Noxafil, należy umyć ręce wodą z mydłem.

Przed dodaniem leku Noxafil: należy upewnić się, że opiekun i dziecko są gotowi. Jeśli lek Noxafil nie zostanie zużyty w ciągu **30 minut**, należy go wyrzucić i rozpocząć przygotowanie od początku.

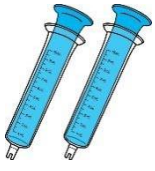
Zawartość zestawu

- Zewnętrzne pudełko tekturowe

- Instrukcja użycia (ta broszura)
- Ulotka dołączona do opakowania

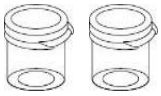


- 4 strzykawki (na rysunku poniżej)



2 strzykawki niebieskie (10 ml)

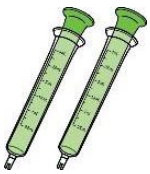
- 2 kubki do mieszania



- 8 saszetek proszku Noxafil

- Łącznik do butelki

- Butelka rozpuszczalnika do stosowania z lekiem Noxafil



2 strzykawki zielone (3 ml)

Zestaw zawiera dodatkowy kubek i komplet strzykawek na wypadek zagubienia lub uszkodzenia jednej z nich.
Nie należy używać uszkodzonych kubków ani strzykawek.

Informacje dotyczące strzykawek doustnych

• Zanim dawka zostanie przygotowana, należy sprawdzić elementy strzykawki i dowiedzieć się do czego służą.

• W razie jakichkolwiek pytań dotyczących odmierzania dawki za pomocą strzykawki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Przed rozpoczęciem odmierzania dawki, należy upewnić się, że tłok jest wciśnięty do końca cylindra strzykawki.

- Należy sprawdzić, jaka cyfra na linii podziału odpowiada ilości rozpuszczalnika lub leku Noxafil, która jest potrzebna.
- Należy usunąć ze strzykawki pęcherzyki powietrza zgodnie ze wskazówkami podanymi w tej broszurze. **Pęcherzyki powietrza mogą wpłynąć na ilość leku, którą otrzyma dziecko.**

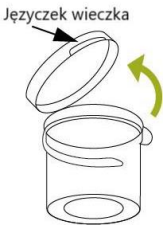
Krok 1. Przygotowanie rozpuszczalnika

Uwaga: do sporządzenia leku Noxafil potrzebny jest rozpuszczalnik.
Nie należy mieszać leku Noxafil z mlekiem, sokiem ani wodą.

Kiedy rozpuszczalnik jest używany po raz pierwszy:
- Należy otworzyć butelkę i usunąć uszczelkę zabezpieczającą. W razie potrzeby należy użyć nożyczek.
- Należy umieścić łącznik butelki na górze butelki z małym otworem skierowanym ku górze.
- **Należy wcisnąć łącznik butelki w dół do oporu.**
- Po włożeniu na miejsce łącznik butelki powinien pozostać w butelce.
- Należy zamknąć butelkę zakrętką.

Krok 2. Zbieranie wszystkich akcesoriów i umieszczenie ich na czystej powierzchni

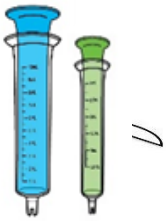
Uwaga: należy umieścić dziecko w bezpiecznym miejscu. Do przygotowania leku Noxafil będą potrzebne obie ręce. Przed przygotowaniem leku Noxafil, należy umyć ręce wodą z mydłem.



1 kubek do mieszania
(Należy otworzyć kubek do mieszania pociągając za języczek wieczka.)

1 saszetka proszku Noxafil

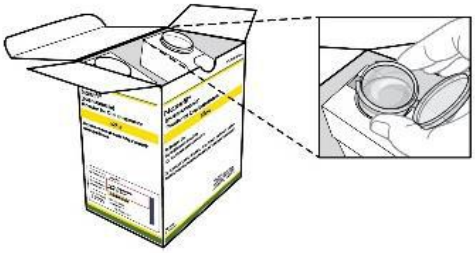
Rozpuszczalnik



1 s
i 1
(Nale
p
rodzaju
tylko 1,

Nożyczki
(nie znajdują się w zestawie: należy użyć zwykłych ostrych nożyczek lub nożyc kuchennych)

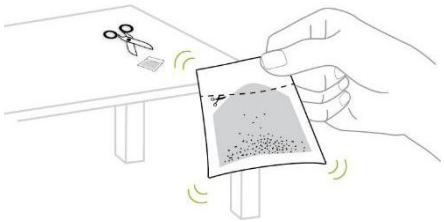
dawki.)



W pudełku leku Noxafil znajduje się uchwyt na kubek do mieszania umożliwiający przechylenie kubka w czasie odmierzania dawki.

Krok 3. Dodawanie leku Noxafil do kubka do mieszania

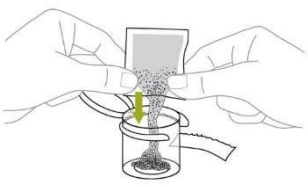
Ważna informacja przed dodaniem leku Noxafil:
należy upewnić się, że opiekun i dziecko są gotowi. Jeśli lek Noxafil nie zostanie zużyty w ciągu **30 minut**, należy go wyrzucić i rozpocząć przygotowanie od początku.



Rysunek 1

- Należy wziąć **1 saszetkę** leku Noxafil i wstrząsnąć tak, by proszek znalazł się na dnie saszetki. (Rysunek 1)

- Należy otworzyć saszetkę przecinając ją wzdłuż linii przerywanej i dodać cały proszek do kubka do mieszania. Należy upewnić się, że saszetka została całkowicie opróżniona. (Rysunek 2)



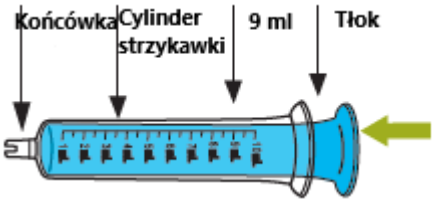
Rysunek 2

Krok 4. Należy potrząsnąć butelką z rozpuszczalnikiem

- Za każdym razem przygotowując lek Noxafil, należy dobrze wstrząsnąć butelkę z rozpuszczalnikiem.

Krok 5. Do niebieskiej strzykawki należy pobrać 9 ml rozpuszczalnika

- Należy wcisnąć tłok **niebieskiej** strzykawki do cylindra strzykawki do oporu.

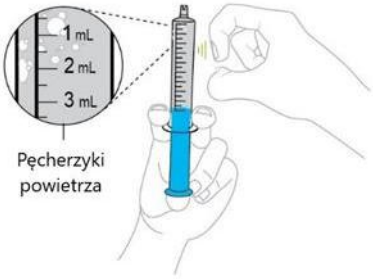


- Należy odkręcić butelkę z rozpuszczalnikiem.

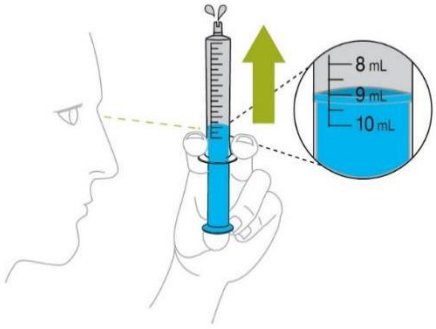
- Należy wcisnąć końcówkę strzykawki z nacięciem do łącznika butelki.
- Należy odwrócić butelkę do góry dnem z dołączoną do butelki strzykawką. Drugą ręką należy pociągnąć tłok, pobierając rozpuszczalnik do strzykawki.
- Należy przerwać pobieranie, gdy koniec tłoka zrówna się z linią podziału wskazującą 9 ml.
- Należy z powrotem odwrócić butelkę i wyjąć strzykawkę, żeby sprawdzić odmierzoną ilość.

Krok 6. Sprawdzanie pęcherzyków powietrza

- Należy przytrzymać strzykawkę końcówką z nacięciem do góry. Należy postukać w nią palcem, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.
- Należy powoli wcisnąć tłok, aby wypuścić powietrze na zewnątrz. (Rysunek 1)



Rysunek 1



- Należy ponownie sprawdzić ilość odmierzonego rozpuszczalnika w strzykawce. Jeśli jest mniejsza niż 9 ml, należy włożyć końcówkę strzykawki z nacięciem z powrotem do butelki z rozpuszczalnikiem i pociągnąć tłok do linii podziału wskazującej 9 ml. (Rysunek 2)

Rysunek 2

Krok 7. Dodawanie 9 ml rozpuszczalnika do leku Noxafil

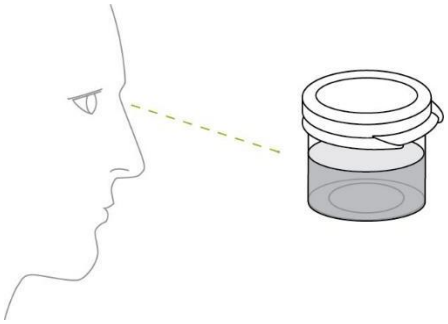
- Należy wcisnąć tłok strzykawki do oporu i dodać 9 ml rozpuszczalnika do proszku leku Noxafil w kubku do mieszania.

Krok 8. Wymieszanie leku Noxafil

- Należy zamknąć kubek do mieszania zatrzaskując wieczko.

- Należy naprawdę mocno wstrząsać kubkiem do mieszania przez 45 sekund, tak aby wymieszać lek Noxafil. (Rysunek 1)

Rysunek 1



- Należy upewnić się, że proszek został wymieszany.
  Jeśli nie został wymieszany, należy jeszcze trochę wstrząsać kubkiem.
  Lek Noxafil powinien być mętny i nie może zawierać grudek.(Rysunek 2)

Rysunek 2

Krok 9. Sprawdzanie przepisanej dawki

- Należy użyć dawki leku w ml przepisanej przez lekarza.

Uwaga: dawka może się zmienić za każdym razem, gdy pacjent zgłosi się do lekarza, należy więc upewnić się, że opiekun ma wszystkie aktualne informacje. Należy zgłaszać się na wszystkie wyznaczone wizyty u lekarza dziecka, aby mieć pewność że dziecko otrzymuje właściwą dawkę.

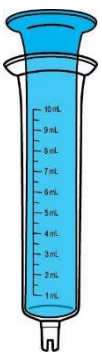
Krok 10. Należy wybrać strzykawkę, która będzie potrzebna

Uwaga: należy używać **wyłącznie** strzykawek z zestawu.

Należy wybrać właściwą strzykawkę w zależności od dawki dziecka:

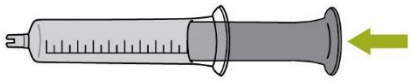
Dla dawki od **1 ml** do **3 ml**
Zielona

Dla dawki od **3 ml** do **10 ml**
Niebieska



- Następnie należy znaleźć oznaczenie ml na strzykawce, które odpowiada dawce stosowanej przez dziecko.

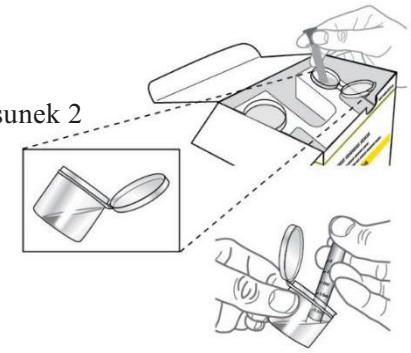
Krok 11. Odmierzanie leku Noxafil



Rysunek 1

- Należy wcisnąć do oporu tłok strzykawki dozującej. (Rysunek 1)
- Należy przechylić kubek ręką lub użyć uchwytu na kubek do mieszania, który znajduje się w pudełku leku Noxafil. (Rysunek 2)
- Należy umieścić końcówkę strzykawki dozującej z nacięciem w najniższej części kubka z lekiem Noxafil i odciągnąć tłok.(Rysunek 3)
- Należyprzerwać pobieranie, gdy linia podziału wskaże przepisaną dawkę.

Rysunek 2

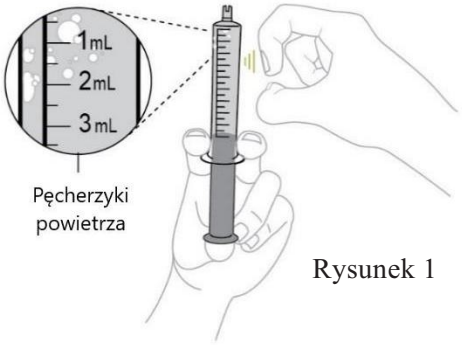


Rysunek 3

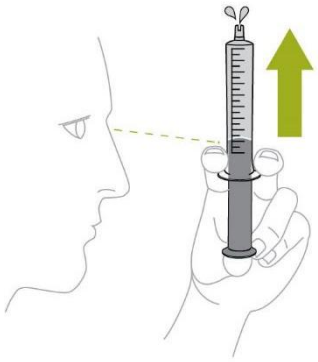
Uwaga: cały roztwór leku Noxafil nie zostanie zużyty. W kubku do mieszania pozostanie resztka roztworu.

Krok 12. Sprawdzanie pęcherzyków powietrza

- Należy przytrzymać strzykawkę końcówką z nacięciem do góry. Należy postukać w nią palcem, aby usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.
- Należy powoli wcisnąć tłok, aby wypuścić powietrze na zewnątrz. (Rysunek 1)



Rysunek 1



- Należy ponownie sprawdzić ilość odmierzonego leku Noxafil w strzykawce. Jeśli jest mniejsza niż przepisana dawka, należy ponownie włożyć końcówkę z nacięciem do kubka do mieszania z lekiem Noxafil i pociągnąć tłok do linii podziału wskazującej właściwą dawkę. (Rysunek 2)

Rysunek 2

Krok 13. Podawanie leku Noxafil dziecku

- Należy delikatnie włożyć strzykawkę do ust dziecka tak, by końcówka z nacięciem dotykała wnętrza policzka.

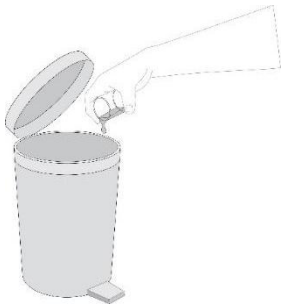
- Należy powoli wcisnąć tłok, aby podać dawkę leku Noxafil. Ważne jest, aby dziecko przyjęło całą dawkę (niewielka ilość pozostała w końcówce strzykawki nie ma znaczenia).

Uwaga:
- jeśli dziecko zwymiotuje lub wypluje całą dawkę w ciągu 15 minut od przyjęcia leku Noxafil, dawkę można podać powtórnie jeden raz. Jeśli tak się zdarzy, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Używaj wyłącznie rozpuszczalnika z zestawu. Nie należy mieszać leku Noxafil z mlekiem, sokiem ani wodą.

Krok 14. Czyszczenie kubka i strzykawek

Uwaga: strzykawek i kubków do mieszania należy używać wielokrotnie. Nie należy wyrzucać strzykawek ani kubków do mieszania, dopóki nie zostaną zużyte wszystkie saszetki leku Noxafil. Jeśli strzykawek nie można umyć i użyć ponownie, w opakowaniu 2 znajdują się dodatkowe strzykawki.

- Resztkę leku Noxafil pozostałą w kubku do mieszania należy wylać do pojemnika na odpadki. **Nie należy wylewać jej do zlewu.**



- Należy wyjąć tłoki ze wszystkich użytych strzykawek.
- Należy umyć ręcznie strzykawki, tłoki i kubek do mieszania ciepłą wodą i płynem do zmywania. **Nie należy myć ich w zmywarce.**
- Należy wypłukać wodą i pozostawić do wyschnięcia.
- Należy odłożyć wszystkie artykuły w czyste, suche miejsce.

Krok 15. Postępowanie po zużyciu wszystkich saszetek leku Noxafil

- Po zużyciu ostatniej saszetki leku Noxafil z pudełka, w butelce pozostanie niewielka ilość rozpuszczalnika. Należy wyrzucić resztkę rozpuszczalnika i wszystkie elementy zestawu.